

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N^o

THÈSE

Année 1912

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

M. Maurice GUINET

Né à Paris le 17 juin 1885
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDE

PHÉNYLQUINOLIQUE² - CARBONIQUE⁴

ET DE

SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Président : M. LE PROFESSEUR POUCHET



PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1912



Digitized by the Internet Archive
in 2026



54

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDE

PHÉNYLQUINOLIQUE² - CARBONIQUE⁴

ET DE

SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

UNIVERSITÉ DE PARIS, FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M. LANDOUZY.
Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	WEISS.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	ACHARD.
Pathologie médicale.....	{ WIDAL.
	{ TEISSIER.
Pathologie chirurgicale.....	LEJARS.
Anatomie pathologique.....	PIERRE MARIE.
Histologie.....	PRENANT.
Opérations et appareils.....	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	MARFAN.
Hygiène.....	CHANTEMESSE.
Médecine légale.....	THOINOT.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
	{ GILBERT.
	{ DEBOVE.
Clinique médicale.....	{ LANDOUZY.
	{ CHAUFFARD.
	{ HUTINEL.
Maladies des enfants.....	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.....	G. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.....	DEJERINE.
	{ DELBET.
Clinique chirurgicale.....	{ QUENU.
	{ RECLUS.
	{ SEGOND.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	LEGUEU.
	{ BAR.
Clinique d'accouchements.....	{ PINARD.
	{ RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD.	DUVAL (Pierre).	LECENE.	OMBREDANNE.
BERNARD (Léon)	GOUGEROT.	LENORMANT.	PROUST.
BRANCA.	GREGOIRE.	LEQUEUX.	RATHERY.
BRINDEAU.	GUÉNIOT.	LERI.	RETTERER.
BROCA (André).	GUILLAIN.	LOEPER.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MACAIGNE.	ROUSSY.
CAMUS (Jean).	JOUSSET (André).	MAILLARD.	ROUVIERE.
CARNOT.	LABBE (Marcel).	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CASTAIGNE.	LAIGNEL - LA -	MULON.	SICARD.
CHEVASSU.	VASTINE.	NICLOUX.	TERRIEN.
CLAUDE.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
COUVELAIRE.		OKINÉCZYC.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N^o

THÈSE

Année 1912

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

M. Maurice GUINET

Né à Paris le 17 juin 1885
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDE

PHÉNYLQUINOLIQUE² - CARBONIQUE⁴

ET DE

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Président : M. LE PROFESSEUR POUCHET

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1912

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES TANTES

A MES COUSINS

A mon Ami

LE DOCTEUR ROBERT CRUET

MEIS ET AMICIS

A mon Maître

M. LE DOCTEUR MOSNY

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Chevalier de la Légion d'honneur

à

M. LE PROFESSEUR DESGREZ

Chevalier de la Légion d'honneur

A mon Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR POUCHET

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A mes autres Maîtres d'Externat:

MONSIEUR LE DOCTEUR REYNIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur.

Externat 1909-1910

MONSIEUR LE DOCTEUR TRIBOULET

Médecin de l'Hôpital Trousseau
Chevalier de la Légion d'honneur.

Externat 1910-1911

MONSIEUR LE DOCTEUR LARDENNOIS

Chirurgien des Hôpitaux

Externat 1911

MONSIEUR LE DOCTEUR DOLERIS

Accoucheur de l'Hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur.

Stage 1911

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux

LE PROFESSEUR LE DENTU

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS MARCEL LABBÉ
CASTAIGNE

MM. LES DOCTEURS MOUCHET, BAUDET, GEORGES LABEY,
CHIFOLIAU

Chirurgiens des Hôpitaux

MM. LES DOCTEURS FAISANS, LE GENDRE

LOUIS FOURNIER, BENS AUDE, RIBADEAU-DUMAS,
RIST, DECLOUX

Médecins des Hôpitaux

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACIDE PHÉNYLQUINOLIQUE²-CARBONIQUE⁴
 $C^{16}H^{14}NO^2$
ET DE SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

INTRODUCTION¹

L'élimination de l'acide urique a, depuis longtemps, préoccupé le médecin qui cherche à débarrasser l'économie de l'excès de cet acide : peu de médicaments sont à sa disposition et aucun jusqu'ici n'a fait éliminer une quantité suffisante d'acide urique pour obtenir un résultat satisfaisant. Aussi Castaigne a-t-il pu écrire : « Peut-on solubiliser les dépôts uratiques ? C'est à cette question que se sont attachés depuis longtemps les thérapeutes. On a préconisé de multiples variétés de médicaments. On se basait sur des vues pathogéniques, la plupart très hypothétiques. Actuellement on doit admettre qu'aucun médicament connu n'arrive à solubiliser les concrétions uratiques une fois formées : tout au plus certains peuvent-ils avoir quelque action pour prévenir leur formation. »

En 1908, à l'occasion de recherches concernant l'effet physiologique de l'acide quinolique-carbonique et de ses dérivés, Nicolaïer et Dohrn observèrent qu'une série de dérivés de

(1) Abréviations : A. P. C. = Acide phénylquinolique²-carbonique⁴. A. U = Acide urique.

ces acides exerçaient une influence sur l'élimination de l'acide urique chez l'homme. Cette propriété fut surtout marquée pour l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴. A la suite de cette découverte, de nombreux travaux parurent sur ce produit : ces auteurs remarquèrent son action spécifique sur la goutte, ils obtinrent des résultats remarquables dans le rhumatisme articulaire aigu et la sciatique ; enfin, dernièrement, des essais faits dans certaines formes de rhumatisme blennorrhagique démontrèrent que ce médicament pouvait parfois avoir une très heureuse influence sur l'évolution de cette affection.

Il nous a paru intéressant de vérifier l'action thérapeutique de ce nouveau médicament. Les nombreuses observations personnelles que nous avons consignées dans ce travail nous ont démontré que les résultats obtenus étaient bien supérieurs à ce que l'on obtient en traitant la goutte par la colchique ou ses alcaloïdes, et le rhumatisme articulaire aigu par le salicylate de soude et tous ses dérivés. Nous nous sommes attachés à rechercher par quel mécanisme agissait l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴. Enfin il nous a paru intéressant de dire quelques mots de la pathogénie de la goutte, telle qu'elle est conçue à l'heure actuelle.

Notre étude sera donc divisée en plusieurs chapitres :

Le premier chapitre sera consacré à l'historique du médicament et à l'exposé de ses propriétés physico-chimiques ;

Dans le second, nous exposerons l'action du médicament sur l'élimination de l'acide urique et nous étudierons les diverses théories émises pour expliquer son action thérapeutique ;

Enfin dans le troisième nous exposerons nos vues sur la thérapeutique de la goutte, du rhumatisme articulaire aigu, et des diverses affections dues à l'excès de rétention de l'acide urique dans l'économie, affections susceptibles d'être traitées avec succès par l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴.

CHAPITRE PREMIER

L'ACIDE

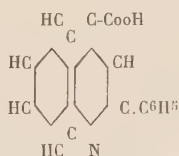
PHÉNYLQUINOLIQUE²-CARBONIQUE⁴

Historique. Etude physico-chimique.

L'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ et son action sur l'élimination de l'acide urique furent découverts en 1908 par Nicolaïer et Dohrn.

Cette préparation appartient à la classe des acides quino-
liques et représente la combinaison phénylquinolique²-carbo-
nique⁴.

La formule chimique peut s'écrire $C^{16}H^{14}NO^2$ ou



L'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ cristallise en petites aiguilles fusibles entre 97°-98° centigrades : il se présente sous l'apparence d'une poudre légère rappelant la consistance du tanin de Pelouze. Insoluble dans l'eau à n'importe quelle température, il est soluble dans les alcalins et dans l'alcool chaud, soluble aussi dans l'acétone et l'acide acétique cristallisable bouillant.

De saveur amère, son odeur légèrement piquante est due

à l'excessive ténuité de ses particules en suspension dans l'air.

De nombreux auteurs se livrèrent alors à des recherches sur le mode d'action de ce produit. Les avis peuvent être partagés en deux catégories :

Les uns soutiennent que l'A.P.C. a une action élective sur le rein et qu'il facilite ainsi l'élimination de l'acide urique. Cette théorie a été défendue par Weintraud, médecin de l'Hôpital de Wiesbaden, et ses élèves Franck et Bausch; elle fut reprise et complétée d'abord par Fromberg, de Wiesbaden, ensuite par Zuelzer, de Berlin, qui, très affirmatif, soutient que sous l'action du médicament l'acide urique contenu dans le sang est totalement éliminé.

Les autres, avec Starkenstein, de Prague, soutiennent que l'A. P. C. n'a pas d'action sur le rein, mais qu'au contraire, agissant sur le métabolisme des purines, l'augmentation de l'élimination d'A. U. est due à une destruction plus énergique des nucléo-albumines sous l'influence du médicament.

Retzlaff, assistant de la Clinique du Professeur Krauss, de Berlin, étudia l'état du sang pendant l'administration du médicament et conclut que l'A. P. C. avait une action spécifique, en ce sens qu'il facilitait le métabolisme des purines, mais qu'il n'agissait pas sur le rein, parce que, contrairement à Weintraud, il retrouvait de l'acide urique dans le sang veineux après l'absorption du médicament. Gudzent conclut comme Retzlaff en admettant cependant une légère action sur le rein. Cependant, si les avis sont partagés sur le mode d'action du nouveau produit, tous les auteurs s'accordent sur ses propriétés thérapeutiques.

L'étude de son action vraiment spécifique contre la goutte aiguë et chronique fut faite par Weintraud, Retzlaff, Zuelzer, Gudzent et Klemperer.

L'étude de son action contre le rhumatisme articulaire aigu fut faite par Frankel, Klemperer et Bendix.

Zuelzer observa des résultats des plus satisfaisants dans plusieurs cas de sciatique.

Enfin, tout récemment, on observa des résultats favorables dans certaines formes de rhumatisme blennorrhagique.

CHAPITRE II

MODE D'ACTION DE L'ACIDE PHÉNYLQUINOLIQUE²-CARBONIQUE⁴

Mode d'action dans la goutte.

On admet à l'heure actuelle que la goutte est caractérisée par le dépôt d'A. U. et d'urates dans les articulations et dans les tissus.

On peut, en effet, déceler l'acide urique dans le sang par le dosage chimique, qui, long et délicat, est rarement employé par le procédé du fil, ou par la réaction de la muréxide, enfin par le carbonate d'argent.

On arrive à trouver ainsi 4 à 8 centigrammes d'acide urique par litre d'urine chez le goutteux tandis qu'à l'état normal on n'en trouve que des traces impondérables. Il y a donc une véritable uricémie. De même dans le liquide crémeux des « tophi » on trouve des cristaux d'urate de soude.

Il y a dans la goutte assimilation défectueuse des matières azotées.

Le processus intime de cette assimilation n'est pas encore élucidé. On n'admet plus d'une façon exclusive la théorie d'Horbaczewski, qui voulait que l'acide urique provienne non des albumines en général, mais des substances protéiques formant la presque totalité de la matière nucléaire. Les nucléo-albumines se transformeraient en acide urique par l'évolution suivante :

Les nucléo-albumines se dédoublent en albumine et nucléïnes : les nucléïnes se transforment en albumine et acide nucléïnique ; l'acide nucléïnique donne de l'acide phosphorique, certains sucres et les corps allosuriques ou puriques (*xanthines*, *hypoxanthines*, *guanine*, *adénine*, etc.), qui par oxydation se transforment partiellement en acide urique.

Mais des recherches récentes cherchent à démontrer que si albumines et purines sont une source importante d'A. U., elles n'en sont probablement pas dans l'organisme l'origine exclusive ; l'A. U. pourrait être dans l'économie un produit intermédiaire capable de subir une oxydation ultérieure le ramenant à l'état d'urée.

Nous pouvons donc dire aujourd'hui que la goutte est un syndrome dans lequel il y a assimilation défectueuse des substances azotées en général.

L'A. P. C. augmentant dans de grande proportion l'élimination de l'acide urique et agissant sur le métabolisme des purines, il est nécessaire d'étudier la nutrition du gouteux basée sur l'élimination des bases puriques et de l'acide urique.

Pour faire cette étude, il faudra, comme le conseillent Castaigne et Rathery, recueillir les urines de 24 heures dans les conditions suivantes : le sujet sera soumis à un régime déterminé, car il faut connaître la qualité et la quantité des substances ingérées, au point de vue de leur production d'acide urique et de purines d'origine exogène, et il faudra tenir compte que le sujet élimine également de l'A. U. et des purines d'origine endogène.

Il faudra aussi, comme le conseillent Desgrez et Ayrignac, faire une analyse quotidienne pendant 6 jours afin de se mettre à l'abri des causes d'erreur résultant des variations d'élimination possible sous des influences indéterminées et complexes. Enfin l'étude de l'élimination de l'A. U. et des purines devra être faite pendant et en dehors de la crise de goutte,

et cela, que le sujet prenne ou non une alimentation riche en purines. Puis on étudiera les coefficients urologiques qui renseignent sur l'état général de la nutrition.

En procédant ainsi, on observe les faits suivants :

Au cours de la crise de goutte, lorsque le malade suit un régime sans purines, l'acide urique diminue avant la crise, augmente pendant et après pour diminuer ensuite. Lorsque le sujet prend une alimentation riche en purines il n'y aurait pas élimination très augmentée de l'acide urique. Dans l'intervalle des crises il y a diminution de la proportion d'acide urique dans l'urine, mais il y a augmentation de bases puriques. Si l'on fait ingérer des purines, tout l'azote est éliminé, mais l'augmentation de l'A. U. urinaire est peu marquée, et son élimination se prolonge contrairement à ce qu'admettaient Labbé et Furet. Chez le sujet sain, au contraire, lors de l'ingestion de purines, l'hypersécrétion d'A. U. se produit immédiatement et cesse aussitôt que le régime riche en nucléines est interrompu. Ce fait a été démontré par Brugsh et Schittenhelm.

Nous concluons que chez le goutteux l'élimination de l'acide urique par les urines s'effectue presque normalement et se trouve plutôt diminuée alors que cet acide est en quantité exagérée dans le sang. Les purines sont éliminées en excès par les urines, car la transformation des bases puriques est ralentie.

Il y a donc intérêt chez le goutteux à faciliter d'une part l'élimination de l'A. U. au cours de son accès, puisqu'il y a diminution avant l'accès; d'autre part, à faciliter le métabolisme des purines.

Nous allons maintenant rechercher comment l'A. P. C. répond à ce double desiderata.

L'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ et l'élimination de l'acide urique.

Les premières expériences furent faites sur le lapin et sur le chien : elles démontrèrent que des doses quotidiennes répétées de 2 à 3 gr. ne provoquent pas de troubles morbides ; c'est alors que l'on essaya l'A. P. C. chez l'homme sain. Ce furent A. Nicolaïer et M. Dohrn qui réunirent les premières observations et ils constatèrent avec Starkenstein que chez l'homme avec une excrétion d'A. U. de 102, 27 0/0 au-dessus de la normale, l'élimination de l'allantoïne n'était pas influencée ; mais ce dernier auteur trouva, contrairement aux prévisions, qu'après avoir administré à des lapins ou des chiens de l'A. P. C. par voie stomacale ou hypodermique il y avait une diminution considérable de l'élimination de l'allantoïne. Comme l'abaissement du taux de l'allantoïne, produit d'oxydation de l'A. U. dans l'urine du chien, pouvait être dû à un trouble dans l'oxydation de l'A. U., il fallait s'attendre à une augmentation correspondante de l'élimination de l'A. U. C'est ce que le tableau suivant permet de constater.

	Journée normale	Journée d'expérience	Différence
Acide urique....	0,0119	0,0903	+ 0,0850
Allantoïne.....	0,3031	0,2188	— 0,0843

Comme 0,0850 d'A. U. correspond à 0,0843 d'allantoïne, l'allantoïne qui fait défaut est presque entièrement éliminée sous forme d'A. U.

Nous verrons plus loin que Starkenstein attribue l'augmentation de l'élimination de l'A. U. à l'action de l'A. P. C. sur le métabolisme des purines.

Reprenant les études chez l'homme sain, Nicolaïer et

Dohrn donnèrent au sujet en expérience 1 à 5 gr. d'A. P.C. par 24 heures et cela pendant plusieurs jours de suite sans observer aucun accident; l'urine seule, tout en ne contenant ni albumine, ni sucre, présenta une déviation de la normale dans ce sens que, même après des doses de 0 gr. 25, l'urine, précédemment claire quand elle avait une réaction acide, était émise à l'état plus ou moins trouble. Ce trouble ne durait que quelques heures, disparaissant par l'addition d'alcalins et par la chaleur.

L'examen microscopique et chimique de l'urine trouble fit reconnaître des urates; c'étaient des urates globuleux avec radiations; Félix Deutsch, de Munich, dans ses analyses, en plus de l'A. U. libre, avec ses formes typiques (pierres à aiguiser, forme glandulaire) et de coloration jaune, trouva dans quelques cas de petits cristaux moins colorés et même tout à fait incolores avec angles émoussés et dessins radiaires. Il y avait tous les passages des formes intermédiaires jusqu'à l'A. U. type. Quand on donnait de fortes doses plusieurs jours de suite, le trouble de l'urine fraîchement émise n'existait jamais que le premier jour.

Des recherches quantitatives sur l'urine émise en 24 heures montrèrent que l'A. P. C. a pour conséquence chez l'homme une augmentation de l'A. U. évacué. Cette augmentation fut toujours très marquée mais variable, atteignant suivant la dose de médicament de 78, 3 0/0 à 332, 1 0/0.

Nous donnons ci-dessous les résultats de 2 séries prolongées d'expériences.

TABLEAU 1 (Sujet A)

JOURS D'EXPERIENCE	ACIDE PHÉNYLQUINOLIQUE ³ - CARBONIQUE ⁴	QUANTITÉ D'URINE	POIDS SPÉCIFIQUE	RÉACTION	AZOTE TOTAL	ACIDE URIQUE	AUGMENTATION OU DIMINUTION de l'acide urique com- parées à la normale moyenne 0/0
1	Pas	690	1.023	Acide	9,20	0,4036	
2		710	1.025	»	9,92	0,5254	
3		935	1.025	»	12,16	0,5460	
4		1.225	1.020	»	10,04	0,4165	
5		820	1.027	»	14,12	0,5416	
6		930	1.022	»	13,22	0,6678	
7		1.390	1.020	»	15,26	0,7676	
8		1.400	2.023	»	11,33	0,5324	
						Moyenne	
						0,5501	
9	3 gr. (8 h., 10 h. m., 12 h., 4 h., 6 h. après-midi à 8 h soir, doses : 0.50 gr.).	1.265	1.018	»	10,30	1,1704	+ 112,8
		1.485	1.017	»	11,04	0,5012	— 8,9
10	Pas	880	1.027	»	9,06	0,3009	— 45,3
11		995	1.027	»	12,85	0,4477	— 18,6
12							
15	3 gr. (8 h., 11 h., m. 1 h., 3 h. après- midi, chaque fois 0,50, 8 h. soir 1 gr.).	865	1.018	»	10,03	1,2552	+ 128,1
16	3 gr. (8 h. m., 3 h. après-midi, cha- que fois 0,50 2 h. après midi, 7 h. soir, chaque fois 1 gr.)	1.225	1.018	»	14,54	0,6887	+ 25,1
17	3 gr. (11 h. m., 8 h. soir, chaque fois 1 gr., 1 h., 4 h. après-midi, cha- que fois 0,50).	810	1.027	»	11,35	0,6456	+ 17,4
18	Pas	1.184	1.027	»	13,92	0,2646	— 51,9
19		1.010	1.024	»	13,85	0,3353	— 39,04
20		1.220	1.025	»	15,81	0,4200	— 23,4
23		950	1.020	»	13,51	1,4568	+ 164,8
24	4 fois 1 gr.	1.250	1.019	»	13,79	0,9560	+ 73,8
25	4 fois 1 gr.	880	1.028	»	12,26	0,8544	+ 55,3
26	Pas	1.170	1.027	»	15,25	0,4777	— 13,
27		1.200	1.026	»	15,01	0,4590	— 16,5
28		910	1.028	»	14,78	0,5232	
29		1.040	1.026	»	15,86	0,5137	

TABLEAU 2 (Sujet B)

Jours d'expér.	ACIDE PHÉNYL- QUINOLIQUE- CARBONIQUE	QUANTITÉ D'URINE	POIDS SPÉCIFIQUE	RÉACTION	AZOTE TOTAL	ACIDE URIQUE	AUGMENTATION OU DIMINUTION d'acide urique comparée à la moyenne normale 0/0	QUANTITÉ D'URINE	POIDS SPÉCIFIQUE	ACIDE URIQUE
1	Pas	1.960	1.010	Acide	9,76	0,3890				
2		960	1.027	"	8,42	0,3904				
3		1.230	1.017	"	9,53	0,4800				
4		995	1.021	"	7,90	0,4344				
5		1.010	1.020	"	7,95	0,4104				
6		900	1.021	"	8,40	0,2964				
7		1.445	1.016	"	8,03	0,2688				
						Moyenne 0,3813				
8	6 fois 0,50 g.	1.150	1.018	"	10,42	1,1616	+ 204,6			
9	6 " 0,50 g.	1.110	1.018	"	8,28	0,6312	+ 65,5			
10	6 " 0,50 g.	910	1.02	"	11,86	0,6732	+ 76,5			
11	Pas	1.510	1.017	"		0,1392	- 63,5			
12		1.030	1.017	lég. alc	7,24	0,3120	- 18,1			
13		1.400	1.016	acide	7,95	0,3912	+ 3,6			
14	4 fois 1 gr.	1.350	1.015	"	8,98	0,8160	+ 114			
15	5 fois 1 gr.	735	1.028	"	8,63	0,7453	+ 95,4			
16	Pas	1.525	1.027	"	8,26	0,3965	+ 3,9			
17		1.320	1.016	"	6,09	0,1632	- 57,2			
18		1.435	1.017	"	8,98	0,3008	- 21,1			
26		1.020	1.019	"	8,15	0,3288	- 13,7			
27	8 h m. 0,50	1.740	1.011	"	7,22	0,7440	+ 95,1			
28	8 " " 0,50	1.085	1.020	"		0,4785				
29	8 " " 0,50	940	1.022	"	8,42	0,4472				
							8 h. mat. à 4 h. ap.- midi.	340	1.022	0,289
30	8 " " 0,50	1.560	1.017	"	7,81	0,4853	+ 20,7 (Moyenne)			
31	8 " " 0,50	1.505	1.018	"	6,97	0,4403	4 h. apr.- midi à 8 h. matin.	1.230	1.013	0,207
							8-4	425	1.022	0,235
							4-7	1.030	1.014	0,181
32	Pas	1.170	1.018	"	8,51	0,2434	- 36,1			
33		970	1.020	"	8,41	0,3189	- 16,3			
							8-4	760	1.024	0,10
							4-8	710	1.016	0,21

Ces deux tableaux montrent de quelle façon l'administration d'A. P. C. poursuivie pendant plusieurs jours réagit chez 2 sujets différents, soumis à un régime varié.

Chez ces 2 sujets on trouva donc, après des doses journalières de 3 grammes, le premier jour une augmentation très marquée de la quantité d'A. U. (de 128, 1 à 204, 6 0/0 au-dessus de la moyenne normale), le 2^e jour, avec administration

des mêmes doses, l'élimination de l'A. U. avait diminué chez les 2 sujets (45, 1 à 45, 6 0/0); le 3^e jour, après dose journalière de 3 grammes, la quantité éliminée resta la même que la veille; toutefois, chez les 2 sujets, le 2^e et le 3^e jour, l'A. U. était augmenté par rapport à la moyenne normale. Ce n'est qu'après suppression de l'A.P. C. que l'A. U. baisse de suite, et d'une façon très marquée par rapport au jour précédent (59 à 79, 3 0/0); ensuite il reprend peu à peu le chiffre moyen.

Même avec un régime exempt de purines (ce que prouvent les tableaux trois et quatre) l'administration de l'A. P. C. influence l'élimination d'A. U. de la même façon que lorsque le régime contient des purines.

TABLEAU 3

JOURS D'EXPÉRIENCE	RÉGIME ADMINISTRÉ	QUANTITÉ D'URINE	POIDS SPÉCIFIQUE	RÉACTION	AZOTE TOTAL	ACIDE URIQUE	AUGMENTATION OU DIMINUTION de l'acide urique comparée à la moy. normale %	CORPUSCULES SANGUINS dans 1 ccm. de sang :		Rapport des globules blancs du sang aux globules rouges
								Rouges	Blancs	
1		1.000	1.015	Acide	11,30	0,4300		11 h. m.	6.889	
2		1.050	1.026	»	13,83	0,5008		6 après-midi	5.600	
						0,4654 moyenne		11 h. m. 5.268.860	6.560	1: 803
								6 h. a. m. 5.812.000	7.496	1: 775
3	3 f. 1 g. A.P.C.	1.000	1.028	»	16,28	1.0000	+ 114,9	11 h. m. 5.412.000	4.468	1: 1211
4	3 f. 1 g. A.P.C.	1.010	1.026	»	12,73	0,5304	+ 13,9	6 h. a. m. 5.493.600	5.93	1: 927
		1.214	1.026	»	11,69	0,3100	— 33,4	11 h. m. 5.774.000	4.375	1: 1319
								6 h. a. m. 5.049.600	7.624	1: 662
6		1.000	1.025	»	13,61	0,3210	— 31,0	11 h. m. 5.749.600	5.781	1: 994
7		1.175	1.026	»		0,4848		11 h. m. 5.482.400	7.184	1: 763
8	3 f. 1 g. Salicylate de soude	1.045	1.027	»	17,12	0,5225	+ 12,3	6 h. a. m. 5.956.000	4.687	1: 1270
9	3 f. 1 g. Salicylate de soude	1.175	1.026	»	15,81	0,4488		11 h. m. 5.600.000	5.625	1: 995
0		1.325	1.023	»	14,58	0,4637		6 h. a. m. 4.904.000	10.312	1: 475
								11 h. m. 5.018. 00	8.125	1: 618
								6 h. a. m. 4.305.600	8.125	1: 530

TABLEAU 4

JOURS D'EXPÉRIENCE	REMÈDE ADMINISTRÉ	QUANTITÉ D'URINE	POIDS SPÉCIFIQUE	RÉACTION	AZOTE TOTAL	ACIDE URIQUE	AUGMENTATION OU DIMINUTION de l'acide urique comparée à la moyenne normale o/o	QUANTITÉ DES BASES	RAPPORT de la quantité des bases à la quantité de l'acide urique	ACIDE PHOSPHORIQUE
1		740	1.030	Acide	13,25	0,3942		0,0146	1 : 9	3,68
2		1.460	1.018	»		0,3772		0,0161	1 : 7,8	3,8
						0,3957 moyenne				
3	3 f. 1 g. A. P. C.	770	1.030	»	11,5	0,6705	+ 73,8	0,0149	1 : 15	3,76
4	3 f. 1 g. A. P. C.	1.530	1.018	»	12,13	0,4380	+ 13,6	0,0146	1 : 10	3,52
5		890	1.023	»	11,17	0,2965	— 23,1	0,0149	1 : 66	3,68
6		1.135	1.123	»	12,8	0,3038		0,0177	1 : 68	3,44

Il faut donc admettre à la suite des résultats de ces expériences que l'augmentation de l'A.U. en cas de régimes avec purines est due surtout à une augmentation de l'élimination de l'A.U. endogène, élimination provoquée par l'action de l'A. P. C. La teneur de l'urine en azote, et azote des bases puriques, ainsi que le nombre des leucocytes ne furent pas influencés par l'absorption du produit expérimenté. (Voir tableaux 3 et 4.)

L'élimination augmentée d'A.U. doit être considérée comme une conséquence de l'augmentation de formation, comme une sorte d'action toxique de l'A. P. C. sur les facteurs qui entrent en jeu dans sa formation.

Weintraud confirme les observations de Nicolaïer et Dorhn :

Il se livra à des expériences sur l'homme sain. Il constata que des doses de 1/4 à 1/2 gramme d'Atophan provoquent déjà au bout d'une heure l'excrétion d'A.U. Des doses de 2 à 3 gr. l'augmentent du double ou du triple en 24 heures.

Après suppression, l'élimination tombe au-dessous de la normale. Le même fait existe 8 heures après l'absorption de 0,25 à 0,50 centigr. Avec 1 gr., l'effet continue pendant 12 heures; si une dose de 2 à 5 gr. est prise fractionnée dans le cours de la journée l'action puissante sur l'excrétion de l'A.U. de cette dose élevée se fait sentir immédiatement, et l'augmentation de l'élimination est en rapport avec la dose du médicament ingéré.

Après plusieurs jours d'administration du remède l'augmentation de l'A.U. dure pendant tout le temps de l'expérience, mais elle présente toujours son maximum le premier jour, même si, les jours suivants, on augmente la dose.

La quantité d'urine, l'excrétion totale de l'azote, celle des bases puriques et de l'acide phosphorique ne sont pas influencées.

TABLEAU I

Homme sain — Régime sans purines.

DATES	QUANTITÉ d'urine	DENSITÉ	RÉACTION	AZOTE total	ACIDE urique	OBSERVATIONS
13 Février	2100	1012	acide	11,99	0,294	
14 »	2000	1010	»	9,128	0,220	
15 »	3100	1013	»	18,31	0,992	3 g. A. P. C.
16 »	2150	1015	»	14,77	0,774	3 g. »
17 »	2500	1012	»	13,02	0,573	
18 »	2600	1013	»	11,57	0,09	

TABLEAU II

Homme sain — Régime sans purines.

DATES	QUANTITÉ d'urine	AZOTE total	ACIDE urique	ACIDE phosph.	SOUFRE total	OBSERVATIONS
24 Février	1620	10,98	0,243	2,096	0,698	
25 »	1700	14,586	0,294	2,856	1,084	
26 »	1725	12,09	0,725	2,494	0,744	3 g. A. P. C.
27 »	1950	13,32	0,337	2,719	0,808	
28 »	2200	13,55	0,116	2,768	0,857	
1 ^{er} Mars	2550	15,50	0,087	2,734	1,101	
2 »	2400	15,792	0,127	2,631	1,181	600 gr. de viande

Ces deux tableaux (1 et 2) s'appliquent à des sujets sains soumis à un régime sans purines : l'A.U. excrété vient donc incontestablement des purines endogènes.

Dans le tableau suivant(3), au contraire, ce fut un gouteux qui fut soumis à l'action de l'A.P.C., on voit de suite la puissance du médicament sur le mécanisme de l'élimination de l'acide urique. On peut remarquer dans la période qui précède l'administration d'A. P. C. deux accès de goutte caractérisés par l'augmentation spontanée de l'acide urique d'excrétion.

TABLEAU III
Goutteux — Régime sans purines

JOURS d'essais	QUANTITÉ d'urine	AZOTE total	ACIDE urique en gr.	ACIDE phosphor. total	OBSERVATIONS
1	1600	8,15	0,21		
2	1650	8,25	0,28		
3	1800	9,07	0,35		
4	1500	9,1	0,32		
5	1550	9,5	0,31		
6	1830	9,2	0,499		Attaque de goutte
7	1650	10,93	0,507		
8	1550	10,98	0,505		
9	1250	10,15	0,403		
10	1250	10,50	0,389		
11	1550	12,1	0,407		
12	1450	12,75	0,468		Attaque de goutte
13	1525	11,61	0,568	2,13	
14	1100 l	7,67	0,862	1,95	3 gr. A. P. C.
15	1950	9,77	0,877	1,71	3 gr. »
16	1825	8,996	0,622	2,628	3 gr. »
17	1875	8,66	0,527	2,36	
18	1850	8,29	0,350	2,405	
19	2150	9,63	0,027	2,23	
20	1850	15,18	0,034	2,55	
21	2050	10,88	0,846	2,87	3 gr. A. P. C.
22	2150	9,696	0,709	2,79	3 gr. »
23	2000	8,4	0,750	2,72	3 gr. »
24	1775	8,649	0,553	2,37	3 gr. »
25	2100	9,82	0,637	2,73	3 gr. »
26	2150	8,729	0,645	2,83	3 gr. »
27	2400	9,946	0,63	3,12	3 gr. »
28	2150	10,23	0,629	2,38	3 gr. »
29	2050	10,79	0,711	3,075	3 gr. »
30	2250	11,34	0,658	3,375	3 gr. »
31	2275	11,02	0,623	3,276	3 gr. »
32	2350	12,06	0,615	3,102	3 gr. »
33	2100	15,28	0,275	1,898	
34	2175	11,38	0,163	2,871	
35	2150	10,47	0,282	2,451	
36	1900	10,78	0,256	2,698	

Dès le 2^e accès, on administre l'A.P.C. à la dose de 3 gr. par jour. L'élimination d'acide urique par l'urine augmente de suite : la valeur journalière normale de 0,35 à 0,40 s'élève le jour même à plus de double et les 9 grammes d'A.P.C. donnés en tout pendant 3 jours font expulser de l'organisme environ 1 gr.5 d'A.U. Mais comme quelques jours plus tard l'excrétion d'A.U. subit une diminution inquiétante de 0,027 à 0,034 du 19^e au 20^e jour d'expérience, ne représentant que le dixième de la normale, on reprend de suite la médication par l'A.P.C., et cela pour un temps prolongé. Pendant 12 jours, le remède est administré avec régime sans purines et apport faible d'albuminoïdes. De jour en jour l'A.P.C. fait alors augmenter l'élimination de l'A.U. et l'on arrive à atteindre 80 à 100 0/0 au-dessus de la normale. Ce résultat fut obtenu sans qu'on ait observé une diminution digne d'être enregistrée dans l'effet du médicament au cours de l'expérience. Ce n'est qu'après la suppression que l'élimination diminue de suite. On obtient ici encore des chiffres inférieurs à la normale.

L'administration prolongée de l'A. P. C. permet de plus d'observer le fait suivant : la quantité d'acide urique de l'urine atteint un tel chiffre que les conditions de solubilité des urates deviennent insuffisantes à la température du corps. Si on laisse déposer et refroidir les urines, le trouble devient de ce chef encore bien plus marqué. Si, par une administration abondante de liquide, on augmente la quantité d'urine, celle-ci est émise sans trouble, mais après le refroidissement on voit se précipiter souvent d'énormes quantités de cristaux plus ou moins colorés d'A. U.

L'urine présente, en conséquence, avec la médication par l'Atophan, les propriétés caractéristiques de l'urine de la diathèse uratique : elle contient beaucoup d'acide urique.

Deustch, de Munich, se livra à une série d'expériences dont

les résultats confirmèrent ceux de Starkenstein et Weintraud, ainsi que le prouvent les 2 tableaux suivants :

TABEAU I

Sujet en expérience : l'auteur. Régime sans purines

DATES	Quantité d'urine	Acide urique en grammes	Azote des bases	Azote total	MÉDICATION
26/V	1070	0,4457	0,0128	11,42	4 gr. A. P. C.
27/V	1110	0,476	0,0135	11,53	
28/V	890	0,427	0,0148	9,92	
29/V	1190	1,0938	0,0101	12,47	
30/V	850	0,410	0,0126	11,97	
31/V	910	0,293	0,0125	10 66	
1/VI	1010	0,403	0,0128	10,55	

TABEAU II

Sujet en expérience, P. J., 30 ans, machiniste. Régime sans purines

DATES	Quantité d'urine	Acide urique en grammes	MÉDICATION
6/8	1100	0,326	3 gr. A. P. C.
7/8	1220	0,392	
8/8	1100	0,770	
9/8	1230	0,438	
10/8	1640	0,281	

Mais les expériences les plus intéressantes auxquelles Deustch se livra furent celles concernant la manière de se comporter de l'acide urique exogène après l'emploi de l'A. P. C. chez l'homme sain.

On sait qu'on ne retrouve sous forme d'acide urique rénal qu'une partie des purines introduites dans l'économie ; cette fraction est, du reste, assez constante chez un sujet donné. Pour Burianet Schur, l'azote des bases nucléiniques d'un ris de veau absorbé par un homme sain ne passe que pour un quart environ (22 à 28 0/0) dans les purines urinaires. En réalité, les variations individuelles sont beaucoup plus impor-

tantes. La question de savoir ce que deviennent les purines de l'alimentation qu'on ne retrouve pas sous forme d'acide urique dans le sang n'est pas encore élucidée.

L'auteur fit absorber aux sujets en expérience 300 gr. de thymus, des quantités variables d'A.P. C., il obtint alors les résultats suivants :

TABLEAU III

DATES	Acide urique en grammes.	Azote des bases	ACIDITÉ	Substances ingérées
15/VI	0,375	0,0124	32	
16/VI	0,412	»	36	
17/VI	0,589	0,0125	53	2 gr. A. P. C.
18/VI	0,764	0,0124	56	4 gr. —
19/VI	0,583	0,0130	55	
20/VI	0,300	»	31	
21/VI	0,545	0,0168	36	300 gr. thymus.
22/VI	0,501	»	»	
23/VI	0,509	0,0122	»	
24/VI	0,414	»	»	
25/VI	0,968	»	55	2 gr. A. P. C.
26/VI	1,33	0,0162	»	4 gr. A. P. C. 300 gr. thymus.
27/VI	0,585	0,0148	»	
28/VI	0,240	0,0121	34	
29/VI	0,300	»	»	
30/VI	0,390	»	»	
31	0,795	»	»	2 gr. A P. C.

Ce tableau montre à nouveau la constance de l'élimination des bases puriques malgré l'A. P. C. et l'augmentation de l'acide urinaire le jour de l'administration du remède. De plus, dans ce tableau, nous voyons que l'augmentation d'acide urique due à l'absorption de thymus dure 3 jours (0,545-0,501-0,509). Tandis que lorsque le sujet ingère en même temps 4 gr. d'A. P. C. et 300 gr. de thymus, il élimine le même jour 1 gr. 33 et le jour suivant 0,585 d'A.U.

L'A. P. C. eut donc pour résultat de provoquer de suite après l'ingestion de thymus un accroissement maximum de l'élimination d'acide urique (0,0520 gr. par heure).

De l'exposé qui précède nous pouvons conclure que tous

les expérimentateurs : Nicolaïer et Dohrn, Weintraud, Deutsch, arrivent aux mêmes conclusions avec des *modus faciendi* différents. L'action de l'A. P. C. est indiscutable au point de vue de la très grande augmentation de l'élimination de l'acide urique de l'économie. Son action est nulle sur le cœur, l'estomac et l'intestin; il ne crée jamais d'accidents d'intoxication ni même d'intolérance, comme l'ont vérifié à leur tour Retzlaff, Klemperer et Gudzent.

Du mécanisme de l'action de l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ sur l'élimination de l'acide urique.

Nous devons maintenant étudier le mécanisme de l'action de l'A. P. C. sur l'élimination de l'acide urique : nous exposerons les théories en présence, les discuterons et en tirerons les conclusions qui nous sont personnelles.

1° Pour les uns, l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ augmente l'élimination de l'acide urique en agissant sur le rein ;

2° Pour les autres l'augmentation de l'excrétion d'A.U. est due à l'action de l'A. P. C. sur le métabolisme des purines ;

3° Enfin, nous ne citerons que pour mémoire l'hypothèse de la formation d'acide urique d'excrétion aux dépens du médicament lui-même.

A

ACTION DE L'ACIDE PHÉNYLQUINOLIQUE²-CARBONIQUE⁴ SUR LE REIN

Cette théorie a été soutenue par Weintraud, par ses élèves Franz et Bausch, et reprise par Fromberz.

Pour ces auteurs l'A. P. C. sollicite pour ainsi dire le rein qui présente une tendance à retenir l'acide urique, puis à

l'éliminer en totalité, en d'autres termes il exerce une action élective sur le rein. Comme l'A. U., terme ultime de la décomposition fermentative de la nucléine, peut être ainsi plus aisément éliminé, le processus peut se dérouler d'une façon plus large et une quantité donnée de purines endogènes donnera davantage d'acide urique.

Pour arriver à ces conclusions, les auteurs se livrèrent à une série d'expériences.

Ils admettent tout d'abord qu'une cellule des tubes contournés n'élimine pas, par le même mécanisme, les divers produits de l'urine, mais qu'à chaque substance à éliminer correspond une fonction partielle de cette cellule. Nous pouvons admettre que l'élimination de l'A. U. s'effectue d'une façon indépendante des autres substances. Les examens microscopiques et micro-chimiques nous apprennent que l'élimination de l'A. U. constitue un véritable processus de sécrétion.

Les recherches d'Estein et Nicolaïer montrent qu'après injection intraveineuse d'A. U. beaucoup de cellules des tubes contournés se trouvent, chez le lapin, entièrement saturées d'urates ; on pourra donc concéder aux cellules des tubes contournés, la faculté vitale d'accumuler l'A. U. dans un sang n'en contenant que des traces, puis de l'expulser dans la lumière des canalicules.

Ceci étant admis, Franck et Bausch se demandent quel est le mode d'action de l'A. P. C. Quel est le processus exagéré en premier lieu ? Est-ce la formation d'A. U. ou son élimination ?

On peut élucider la question au moyen d'injections expérimentales d'A. U. ; on peut même y arriver d'élégante façon chez l'homme, car Umber a montré que l'on peut sans risque injecter par voie intraveineuse de l'acide urique dissous dans de la pipérazine. Si l'on peut prouver que, sous l'influence de

l'A. P. C., l'A. U. injecté quitte plus rapidement qu'auparavant et en quantité plus élevée l'organisme, on n'aura pas besoin d'admettre une action primitive sur la formation de l'A. U.

Les sujets choisis ont été un individu normal et trois goutteux. Chez ceux-ci, comme l'a prouvé Umber, l'A. U. injecté étant retenu à un plus haut degré, une action positive de l'A. P. C. serait donc d'autant plus démontrée.

Les auteurs ont cherché à déterminer chez ces sujets avec un régime sans purines de combien l'élimination de l'A. U. était augmentée par l'A. P. C. seul, puis par injection d'acide urique seul; ensuite ils étudièrent l'effet d'une administration des deux substances à la fois.

Comme liquide d'injection intraveineuse, ils employèrent la solution indiquée par Umber :

Acide urique.....	0 gr. 50
Pipérazine.....	1 gr.
Eau stérilisée.....	30 gr.

Ils n'ont jamais observé d'effets consécutifs fâcheux; mais la plupart des sujets ont accusé une sensation passagère de chaleur à la tête et dans la région lombaire. Une fois il fallut interrompre l'expérience, car le sujet menaçait de tomber en syncope. L'A. P. C. fut administré à dose de 0,50 toutes les 4 heures et même dans la nuit. On donna en même temps 10 à 15 gr. de bicarbonate de soude pour empêcher la précipitation trop rapide des urates urinaires. On vida dans le même but l'urine dans un vase contenant un peu de bicarbonate de soude.

Ils obtinrent alors les résultats suivants :

Sous l'influence de l'A. P. C. l'A. U. injecté fut dans 3 cas éliminé tout entier, dans le 4^e dans la proportion de 80 0/0.

tandis que si on a administré de l'A. U. seul il n'en apparaît pas dans l'urine.

Les 2 séries dans lesquelles, au cours d'une longue période d'absorption d'A. P. C., l'injection d'A. U. fut effectuée, sont surtout intéressantes : la quantité en plus d'A. U. éliminé se détache très nettement de la valeur moyenne atteinte par l'A. P. C. après la poussée d'A. U. que le remède provoque le 1^{er} jour. En outre, chose intéressante, dans les 2 cas, le jour qui suivit l'injection, le taux de l'A. U. urinaire brusquement introduit dans la circulation avait rendu de nouveau l'organisme sensible à l'action de l'A. P. C. Dans le 3^e cas, l'augmentation produite par l'A. P. C. par rapport au taux moyen avec régime sans purines se monte à 0,25 gr. environ ; si donc le jour où on administre simultanément de l'A. U. et de l'A. P. C. il y eut environ 0,8 gr. d'éliminé en plus par rapport au 2 jours précédents il y a lieu d'admettre sans aucun doute que l'A. U. fut éliminé en totalité.

Bausch, s'étant fait lui-même une injection intraveineuse de 0 gr. 45 d'acide urique, élimina en 24 heures 53 p. 100 de la quantité totale injectée après absorption d'A. P. C.

De même, chez les sujets sains cités par Umber, il a fallu 3 jours pour éliminer tout l'A. U. injecté. L'homme sain n'est donc pas capable de faire ce que le goutteux effectue.

Ces auteurs admettent que l'A. P. C. n'augmente pas directement la formation d'A. U. dans l'économie en accélérant par exemple la destruction des nucléines ; il rend plutôt l'organisme capable d'éliminer en peu de temps des quantités d'A. U. extraordinairement élevées. On ne pourrait aisément conclure si la formation d'A. U. est secondairement stimulée ou si l'organisme va puiser dans une réserve d'acide urique. On ne peut considérer comme directement démontré que ce fait :

Par l'action de l'A. P. C. l'organisme acquiert la propriété

d'éliminer de fortes doses d'acide urique et cette hypersécrétion due au médicament agit sur le rein.

On pourrait ainsi émettre l'hypothèse que l'A. P. C. transforme dans le rein l'acide urique en une combinaison plus soluble dans l'urine, c'est la thèse défendue par Minkowski, ou encore supposer que l'A. U. présente pour certains tissus de l'organisme (ce que Umber admet dans la goutte) une affinité spéciale : cette combinaison serait désagrégée par l'A. P. C. Mais il n'existe aucune base pour admettre cette hypothèse, il ne semble guère possible d'expliquer autrement que par l'activité de la cellule rénale l'augmentation de l'A. U. dans l'intérieur de cette cellule. Nicolaïer et Dohrn ont démontré que 1/4 d'heure déjà après l'administration du remède cette accumulation d'A. U. est énorme ; l'hypothèse la plus vraisemblable pour Franck et Bausch est que le point d'attaque de l'A. P. C. est constitué par le processus sécrétoire qui permet au rein de se décharger de son A. U.

Physiologiquement le rein fonctionne en vue de la lutte contre une quantité relativement minime d'A. U. ; la meilleure preuve de ce fait est qu'après un repas riche en nucléïnes il apparaît chez l'homme sain des quantités considérables d'A. U. dans le sang.

C'est ici qu'intervient l'A. P. C. en augmentant l'activité fonctionnelle du rein.

Il apparaît donc que la propriété d'éliminer l'A. U. constitue une fonction partielle de la cellule épithéliale rénale.

Chez le goutteux, malgré un régime sans purines, il se trouve constamment dans le sang artériel et veineux de l'A. U., alors qu'il n'y en a pas chez l'homme sain. Il se pourrait, il est vrai, qu'il ne s'agisse que d'une élévation de la capacité limite, ce qu'admettent Minkowski, Brugsh et Schittenhelm. Le rein des goutteux n'éliminerait l'A. U. du sang qu'à partir d'un point de concentration plus élevé ; une autre preuve

de la difficulté qu'éprouve le goutteux à éliminer son A. U. est la suivante : il est prouvé que l'A. U. provenant chez le goutteux d'un apport de nucléines est éliminé d'une façon ralentie, alors que, chez l'homme sain, il apparaît promptement dans l'urine, le plus souvent le jour même de l'expérience. On admettait que cet essai démontrait précisément la difficulté que trouve le goutteux à éliminer hors de son organisme l'A. U., mais Brugsh et Schittenhelm, se basant sur leur hypothèse d'un trouble du métabolisme des ferments dans la goutte, ont insisté sur le fait qu'il ne s'agissait pas d'une élimination ralentie, mais bien d'une formation ralentie (par insuffisance des ferments chargés de transformer les purines). Grâce à l'A. P. C., il est possible de déceler quelle est l'assertion exacte. Si on arrive avec cette substance, qui agit directement sur l'élimination de l'acide urique, à transformer en une élimination rapide l'excrétion ralentie des goutteux, c'est sans doute à l'hypothèse d'une élimination difficile plutôt qu'à celle d'une formation ralentie qu'il faudra donner la préférence.

Or, l'A. P. C. possède vraiment cette propriété : transformation d'une courbe d'élimination à faible rayon en une ascension brusque.

Pour Franck et Bausch l'hypothèse d'un ralentissement de l'élimination de l'acide urique est assez bien fondée. Il ne semble pas qu'il faille avec Brugsh et Schittenhelm en faire un trouble secondaire; elle doit constituer le centre de la pathologie goutteuse d'autant plus que l'existence des ferments uricolytiques, à laquelle ces auteurs accordent une grande importance (insuffisance de ces ferments chez le goutteux), paraît être fort problématique chez l'homme.

Leurs conclusions sont d'abord que leurs essais avec l'A. P. C. démontrent que l'on peut retrouver la totalité de l'A. U. introduit expérimentalement dans la circulation de l'homme,

il est donc peu probable que l'on se trouve en présence d'un processus fermentatif. Ensuite que cette élimination est une fonction partielle des cellules épithéliales des tubes contournés et que l'A. P. C. est un adjuvant puissant pour ramener à la normale la fonction annihilée ou affaiblie.

B

ACTION DE L'ACIDE PHÉNYLQUINOLIQUE²-CARBONIQUE⁴ SUR LE MÉTABOLISME DES PURINES

Cette théorie a été soutenue par Starkenstein.

Après s'être livré chez le chien aux expériences relatées plus haut et avoir constaté que chez cet animal l'augmentation d'élimination de l'acide urique sous l'influence de l'A. P. C. était due à un trouble de l'oxydation de cet acide, il se base sur l'opinion de Wiekowski, pour admettre que chez l'homme l'augmentation de l'acide urique n'est pas due à un processus urique. L'auteur a démontré au moyen d'essais sur lui-même avec une alimentation uniforme exempte de purines qu'à la suite de l'ingestion d'A. P. C. l'augmentation d'élimination de l'acide urique est suivie d'une baisse au-dessous de la normale, sans que, pour cela, le taux de l'azote de l'urée ait subi de modification. Il reconnut qu'une formation synthétique d'A. U. provenant par exemple de l'acide lactique n'entrait pas en jeu, lorsqu'il ingéra pendant la durée d'un régime exempt de purines du lactate de soude. Il n'est donc pas possible d'expliquer l'augmentation de l'acide urique chez l'homme à la suite d'absorption d'A. P. C. par un trouble dans l'oxydation.

Les nucléo-protéines jouent le premier rôle dans la formation de l'acide urique chez l'homme. Ayant discuté la possibilité de l'action de l'A. P. C. sur le métabolisme des purines

Starkenstein arrive à cette conclusion que, sous l'influence de ces substances, les nucléo-protéines destinées à la destruction se décomposent plus rapidement ; elles donnent de cette façon naissance à une quantité plus élevée d'acide urique endogène. Ce taux plus élevé est annihilé le lendemain par une diminution de l'élimination de l'acide urique allant au-dessous de la normale. L'effet thérapeutique de l'A. P. C. s'expliquerait donc, d'après l'auteur, par le fait que ce produit favorise la destruction des nucléoprotéines destinées à s'éliminer : de cette façon, l'accumulation de l'acide urique dans les articulations, les cartilages, etc., etc., devient pour ainsi dire impossible.

Les deux théories que nous venons brièvement d'exposer firent l'objet d'une discussion à la Société de Médecine Interne et de Pédiatrie de Berlin, le 15 janvier 1912 :

Retzlaff, n'admettant pas l'action sur le rein, se base sur les expériences suivantes :

Il étudie l'action de l'A. P. C. sur le sang, aussi bien chez l'homme sain que chez le goutteux :

Si l'A. P. C. avait une action élective sur le rein, il faudrait que l'acide urique du sang chez le goutteux diminue ou disparaisse comme le sucre du sang dans le diabète provoqué. Les recherches de Brugsh et Schittenhelm ayant appris que le sang veineux de l'homme sain ne contient pas de purines, s'il existait chez l'homme sain une action élective du médicament sur le rein on ne devrait pas, après administration d'A. P. C., trouver trace d'acide urique dans le sang veineux en cas d'alimentation sans purines. L'auteur a donné à des sujets, suivant un régime sans purines, 2 grammes d'A. P. C. et il examina le sang deux heures plus tard ; le sang contenait de l'acide urique. On se trouverait donc en présence d'une production augmentée d'acide urique et non d'une action élective sur le rein.

Chez un goutteux ayant pris 40 grammes d'A. P. C. en 12 jours et ayant alors éliminé de l'A. U. en augmentation de plusieurs grammes, Retzlaff n'a pu quelques jours après cessation du remède déceler une diminution très appréciable d'A. U. dans le sang.

Il conclut de ce fait que l'A. P. C. n'a pas sollicité le rein pour éliminer l'A. U. contenu dans le sang.

Donc pour Retzlaff, quand on examine le mécanisme de l'élimination de l'A. U. après administration d'A. P. C., mécanisme consistant en augmentation de l'élimination uratique suivie après suppression du remède d'une diminution d'élimination, on constate que ce processus ressemble nettement à celui du métabolisme des purines exogènes. On voit, en effet, chez le sujet sain comme chez le goutteux, l'ingestion d'acide urique ou de purines provoquer une poussée d'acide urique éliminé suivie aussitôt d'une baisse de la courbe de l'élimination. C'est là l'expression tangible d'une amélioration du métabolisme des purines, aussi peut-on comparer tout naturellement l'action de l'A. P. C. à un métabolisme exagéré des nucléïnes, métabolisme dont la conséquence forcée est une augmentation de l'excrétion d'acide urique. Ce processus a sans doute lieu aussi bien chez le sujet sain que chez le goutteux avec cette différence toutefois que le sujet sain il n'existe pas de dépôt uratique tandis que chez le goutteux l'action de l'A. P. C. ne se manifeste pas seulement sur le métabolisme des purines, mais encore sur l'acide urique accumulé dans les tophi, ce qui se reconnaît facilement à la diminution sensible de leur volume après absorption du remède.

On peut donc interpréter l'action de l'A. P. C. moins comme une action toxique que comme une action spécifique fermentative ; dans le métabolisme des nucléïnes, ce ne sont pas seulement des processus de décomposition mais aussi des processus synthétiques qui jouent un rôle ; d'un autre côté, il

est impossible de se représenter l'importance du processus synthétique : aussi semble-t-il risqué de parler d'une influence toxique de l'A. P. C. Il est donc préférable d'employer le terme moins précis « Mobilisation uratique » en laissant non résolue la question de savoir si cette mobilisation part de dépôts solides comme chez le gouteux ou d'une désagréation chimique éventuellement avec un arrêt de l'uricolyse. Les essais de Starkenstein parlent en faveur de cette hypothèse.

Klemperer et Dorhn ont examiné le sang de sujets venant de prendre de l'A. P. C. Ils ont trouvé 6 milligrammes d'acide urique dans 100 cc. d'un sang qui auparavant n'en contenait pas.

Ils abandonnent donc également la théorie de Weintraud et admettent que l'A. U. passe dans le sang en quantité plus élevée par suite d'une accélération dans la décomposition des nucléoprotéines.

Zuelzer à son tour combat aussi les théories de Weintraud : pour lui, si on ne pouvait expliquer l'élimination rapide après injection intraveineuse de 0 gr. 50 d'A. U. que par suppression d'une insuffisance primaire élective du rein, on devrait trouver le sang, sous l'influence de l'A. P. C., privé ou presque d'A. U. Cette expérience est encore à faire ; toutefois chez un gouteux l'auteur a trouvé que la masse totale du sang contient 1 gr. 8 d'acide urique (14, 3 mmgr. par 100 cc.) et après le traitement par l'A. P. C. environ 1, 1 gr. d'acide urique ou (8, 6 mmgr. par 100cmc.) Dans un deuxième cas, il y avait avant le traitement (12 mmgr. par 100 cmc. de sang) et après le traitement (5, 5 mgr. par 100 cmc.) Dans le 3^e cas, où le sang total contenait environ 0 gr. 4 d'acide urique (3, 1 mm. par 100 cmc.) (3, 1 mgr. par cmc.) le taux de l'acide urique tomba à 0 ; il en fut de même pour un quatrième cas, où la détermination préalable n'avait pas eu lieu. Il résulte de ces faits

que, malgré l'indéniable augmentation de l'élimination de l'acide urique et malgré la disparition des manifestations cliniques de la goutte, une forte uricémie peut continuer à exister au cours de l'action de l'A.P.C. Cette uricémie continuant malgré le remède peut actuellement être expliquée par la théorie de Schittenhelm (diminution de l'action des ferments).

Que devons-nous conclure de ces opinions divergentes ?

Le fait indiscutablement établi est que l'A.P.C. augmente chez presque tous les sujets de façon très forte l'élimination de l'acide urique.

Lorsque l'élimination est insuffisante chez de rares sujets, c'est, comme dit Klemperer, qu'il y a lutte entre les forces de rétention et les forces d'élimination et ce sont les premières qui sont les plus fortes.

A notre avis il faut être éclectique et admettre que l'A.P.C. agit sur le métabolisme des purines, qu'il facilite, et sur le rein, dont il augmente la capacité d'excrétion.

Sous l'action impérative du médicament, l'acide urique, terme ultime de la décomposition fermentative des nucléines, peut être plus aisément éliminé et le processus de fermentation peut se dérouler d'une façon plus large, une quantité donnée de purines endogènes produisant davantage d'acide urique. Il y a chez le goutteux trouble du métabolisme des purines qui donne naissance à une quantité élevée d'acide urique endogène. Il n'est donc pas douteux que chez le goutteux l'A.P.C. facilite d'une part la destruction des nucléoprotéines accumulées et que, d'autre part, il oblige le rein à l'élimination de leur ultime transformation.

CHAPITRE III

A

Du traitement de la goutte par l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴

Laissant maintenant toutes questions théoriques de côté et n'envisageant que le point de vue thérapeutique, nous apercevons tout le parti que l'on peut tirer de l'A. P. C. dans le traitement de la goutte.

Le mode d'emploi en est simple :

Il s'administre par doses fractionnées de 0,50 centigrammes en cachets, étant insoluble dans les véhicules ordinaires : la dose moyenne est de 4 grammes pour un malade de poids moyen. On peut atteindre 5 à 6 grammes sans aucun inconvénient chez les sujets de poids élevé. Si on prescrit par exemple 4 gr. à prendre en 24 heures, l'expérience a démontré que l'effet maximum était obtenu en faisant absorber au malade 1 gr. d'emblée et le reste de la dose en fractions de 0,50 cgr., réparties sur les 24 heures. Il faut continuer l'administration du remède 3 à 6 jours en diminuant les doses de 0,50 cgr. par 24 heures. L'emploi de l'A. P. C. à petites doses dans la goutte aiguë n'est pas indiqué : mieux vaut donner d'emblée 4 gr. par 24 heures. L'emploi prolongé du médicament à petites doses n'est nullement dangereux, et comme l'a démontré Weintraud, il peut être administré pendant

une quinzaine de jours à la dose de 1 gr. par jour sans aucun inconvénient; cet auteur conseille même aux gouteux de suivre de temps en temps une véritable cure d'A. P. C. pour empêcher l'acide urique de s'amasser dans l'organisme et par conséquent de provoquer des accès.

La solubilité de l'acide urique semble facilitée lorsque l'on prescrit au gouteux de prendre, les jours où on donne l'A. P. C., une quantité élevée de liquide pour augmenter le volume de l'urine émise, et surtout de liquide alcalin naturel ou artificiel.

En effet, le taux de l'acide urique éliminé par les urines étant élevé, les dosages à l'ammoniaque ont prouvé que l'acidité de l'urine est assez considérable après l'administration du remède. L'emploi d'eaux minérales alcalines ne suffit pas toujours à abaisser cette acidité, il semble préférable de recourir dès le premier jour à une dose de 10 à 15 gr. de bicarbonate de soude en solution dans les boissons, puis plus tard de donner seulement 5 à 10 gr. par jour; de cette façon, on obtient une urine sinon neutre, du moins d'une acidité presque normale. L'urotropine permet aussi d'éviter la précipitation de l'acide urique dans l'urine. Ce médicament donne en effet naissance à des composés formolés de l'A. U. qui sont relativement solubles.

Enfin il sera nécessaire d'adjoindre au traitement de la goutte par l'A. P. C. un régime approprié; régime spécial sans purines du gouteux, régime lacté chez le rhumatisant.

Nous exposons toute une série d'observations de gouteux traités par l'A. P. C., le plus grand nombre nous sont personnelles, et ce sont les succès obtenus qui nous ont donné l'idée première de ce travail.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — Goutte. (Personnelle.) (Ville).

P. R..., 46 ans, serrurier.

Dans ses antécédents personnels on ne trouve que des crises de coliques néphrétiques. Il y a 4 ans, il a eu son premier accès de goutte qui se reproduit régulièrement tous les 6 mois. Ses accès durent ordinairement 15 jours. Il se traitait au salicylate de soude et à l'aspirine avec peu de résultat. L'accès a débuté dans la nuit du 3 au 4 août 1912, et, à l'examen pratiqué le 6 août, à 11 heures du matin, on constate l'aspect classique de la goutte au pied gauche, œdème énorme avec rougeur du gros orteil et de l'articulation tibio-tarsienne. Douleur très violente ne permettant pas au malade de supporter le toucher ni les draps.

On prescrit 6 cachets de 0,50 gr. A. P. C. Dès le premier cachet, soulagement, dès le troisième cachet disparition de la douleur, et diminution de l'œdème.

Le lendemain matin 7 août, malgré ma défense, le malade se lève et va à l'atelier. Vu le soir, je ne constate aucune douleur, les mouvements sont possibles. Il persiste seulement un léger œdème.

Quinze jours après nouvel accès de goutte, mais localisé cette fois au genou gauche. A l'examen, le genou est rouge, globuleux; la douleur intense empêche la palpation.

Je prescris 6 cachets de 0,50 d'A. P. C. à prendre dans les 24 heures. Dès le lendemain la douleur a disparu, mais le genou est encore gros, la palpation permet de constater la présence de liquide dans l'articulation. Je prescris 2 gr. d'A. P. C., peu de changement le jour suivant; je redonne 3 gr., l'épanchement se résorbe peu à peu et 4 jours après le malade reprend son travail.

L'articulation revenue : « ad integrum ». En même temps j'avais prescrit tisane de chiendent, eau d'Evian et régime sans purines.

OBSERVATION II. — Goutte. (Personnelle.) (Ville.)

Madame J..., concierge, 51 ans, a des accès des goutte depuis très longtemps et en même temps présente fréquemment des poussées erythémateuses sur le corps. Goutte des deux articulations tibio-tarsiennes des poignets et des doigts. OEdème marqué et rougeur légère, état févreux nécessitant le lit, douleurs intenses, 6 cachets de 0,50 A. P. C. en 24 heures, font disparaître les douleurs et diminuer l'œdème. L'examen des urines nous montre l'élimination de 4 gr. 10 d'acide urique. Les urines sont troubles et foncées, les mictions fréquentes. La malade prend 2 gr. pendant 2 jours, puis 4 gr. pendant 3 jours. Dès le quatrième jour, elle a pu se lever et marcher un peu. Dès le huitième jour, elle a pu reprendre ses occupations. Depuis ce moment, elle suit un régime sans purines et chaque fois qu'elle sent une douleur légère elle prend d'elle-même 4 gr. d'A. P. C. et sa douleur disparaît.

OBSERVATION III. — Goutte. (Heller.)

N..., camionneur, 50 ans. Atteint chaque année depuis vingt ans d'accès récidivants de goutte d'une durée moyenne de six à huit semaines. Il entre en traitement en plein accès marqué par un gonflement très accentué des deux pieds et du genou gauche. De nombreux tophi remplis d'acide urique. Très fortes douleurs. Température 39°. On prescrit 3 grammes d'A. P. C. par jour. Dès le deuxième jour, les gonflements articulaires ont tout à fait disparu et la fièvre est supprimée. Les tophi se résorbent. Le malade peut quitter le lit après une semaine de traitement.

OBSERVATION IV. — Goutte. (Heller.)

P..., musicien, 43 ans. Souffre de la goutte depuis trois ans. Chaque année, accès de cinq à six semaines de durée. Actuellement, il présente depuis deux mois un gonflement du pied droit. Le traitement à la colchique est resté inactif jusqu'à présent. Et l'on voit après quatre jours, sous l'influence de l'A. P. C., le gonflement énorme de l'articulation du gros doigt de pied s'effacer complète-

ment. Le malade, qui ne pouvait auparavant marcher qu'en s'aidant de sa canne, se ment maintenant sans difficulté et sans aide. On lui administre encore l'A.P.C. pendant cinq jours. Après une quinzaine, il nous fait savoir qu'il est resté en bonne santé.

OBSERVATION V. — **Goutte.** (Heller.)

S..., menuisier, 44 ans. Ressent depuis trois mois des douleurs accompagnant un gonflement de l'articulation du gros orteil du pied gauche. Depuis six semaines, il est soumis à un traitement médical (bains de pied et massage). Après une semaine de traitement à l'A.P.C., le gonflement articulaire a complètement disparu.

OBSERVATION VI. — **Goutte.** (Weintraud.)

Il s'agit du sujet auquel se rapporte le tableau 3 du travail de Weintraud, mentionné dans le chapitre précédent. Ce malade présentait des accès aigus au cours d'une goutte ancienne.

Il existait de grands dépôts uratiques aux mains et aux pieds, ces derniers rendant la marche très difficile. Sous l'action du médicament les dépôts diminuèrent d'importance et les symptômes d'inflammation dont ils étaient le siège diminuèrent; en outre la sécrétion émise par les tophi ouverts devint plus fluide et plus abondante.]

Un accès de goutte aiguë se déclara pendant ces accidents; l'A. P.C. fut prescrit pendant 14 jours à la dose de 3 gr. par jour avec un régime sans purines. Le médicament fut bien supporté et le résultat thérapeutique fut des plus satisfaisant.

OBSERVATION VII. — **Goutte.** (Zuelzer.)

Br..., 46 ans. Goutte typique. Dans 10 cc. de sang on décèle 14,3 mmgr. d'acide urique. A partir du 29-VI, 3 fois par jour 1 gr. d'A. P.C.; l'urine présente les jours suivants un résidu très abondant d'acide urique.

Le 12-VII, les gonflements douloureux ont disparu, des tophi non douloureux sur le dos de la main et les doigts persistent. L'urine présente du 12 au 18-VII, tantôt un léger sédiment d'acide urique, tantôt un trouble dû au même acide.

Le 18-VII; saignée d'essai; 100 cmc. de sang contiennent 8,6 mmgr. d'acide urique.

OBSERVATION VIII. — Goutte. (Zuelzer.)

Klo, 45 ans. Depuis 10 ans, goutte typique. Traité en dehors de l'hôpital depuis 7 semaines sans résultat appréciable. Gonflement goutteux des 2 genoux et de l'articulation du pied gauche.

Le 23-VI, 100 cmc. de sang contiennent 3,14 mmgr. d'A.U. On donne 3 gr. A.P.C. Dans l'urine, précipité abondant d'acide urique les 5 premiers jours.

Le 26-VI, régression notable des inflammations.

Le 3-VIII, tous les gonflements ont entièrement disparu, nulle part on ne trouve de douleurs articulaires, l'urine ne présente qu'un léger trouble dû à l'acide urique éliminé.

Le 6-VIII (sans doute à la suite de surmenage au cours du traitement, pendant lequel on lui faisait pratiquer des exercices pour mobiliser ses articulations) nouvel accès dans l'articulation du pied droit; le lendemain tout a disparu après ingestion de 3 gr. A.P.C. L'urine contient de nouveau un abondant sédiment d'acide urique qui disparaît au bout de quelques jours.

Le 16-VIII, plus de sédiments uriques, l'examen du sang pratiqué sur 100 cmc. annonce une quantité d'acide urique ramenée à la normale.

OBSERVATION IX. — Goutte. (Deustch.)

L.J..., 41 ans, journalier, boit 6 litres de bière par jour, souffre, dit-il, depuis 12 ans de rhumatismes articulaires. D'abord tous les 3 ans environ, puis les accès sont plus fréquents, ils se caractérisent par des gonflements douloureux siégeant dans la région malléolaire interne gauche. L'accès a toujours duré 3 à 4 semaines.

Le 15-VII, nouvel accès.

La malléole externe droite aussi bien que celle de la jambe gauche présente une rougeur diffuse et un gonflement douloureux, il en est de même à la base du 5^e métacarpien. Sur un point nettement circonscrit il y a une forte douleur à la pression. Température subfébrile.

Le 17-VII, 3 gr. d'A. P. C.

Le 18-VII, 3 gr. d'A. P. C., la rougeur a disparu, le gonflement diminue, la température n'est plus fébrile.

Le 19-VII, 3 gr. A. P. C.

Le 20-VII, 3 gr. A. P. C.

Le 21-VII. On ne voit plus de gonflement; les douleurs diminuent; ce n'est qu'à la marche qu'il y a un peu de raideur dans l'articulation du pied. On donne encore 3 gr. d'A. P. C. le 29-VII. *Exeat*, plus de douleurs.

OBSERVATION X. — **Goutte chronique.**(Personnelle.)

Malade âgée de 52 ans, se plaint depuis 4 mois de douleurs siégeant aux pieds, aux genoux, dans les hanches. Tophi apparents aux 2 mains. Difficulté dans la marche, elle ne peut se lever de table, ni monter les escaliers. Urticaire aux 2 jambes.

Aucun traitement n'a réussi (colchique, salicylate, aspirine, iodures). La malade a pris par jour 3 gr., 2 gr., 1 gr. 50, 1 gr. et 0,50 centigr. d'A. P. C. Vue 8 jours après, la malade marche bien, les douleurs ont complètement disparu, les mouvements des articulations sont normaux; l'urticaire a légèrement régressé.

Pendant toute la durée du traitement, les boissons diurétiques furent recommandées et la malade émit des urines abondantes et troubles.

On lui conseille de continuer à prendre 1 gr. d'A. P. C. par jour pendant 1 semaine pour agir contre les tophi des mains.

OBSERVATION XI. — **Goutte.** (Due à l'obligeance du Dr DECLoux, médecin des Hôpitaux.)

M. H..., 49 ans, négociant.

Antécédents, n'a jamais eu d'accès de goutte.

Le 31 août se réveille avec tuméfaction du poignet gauche, œdème marqué, rougeur, douleur violente, le malade est obligé de tenir ses doigts très fléchis, les ongles entrant dans la peau de la paume de la main. Il lui est impossible de faire un mouvement et de desserrer ses doigts. Aucune autre localisation.

Le Dr Decloux prescrit 6 cachets d'A. P. C. (3 grammes). Dès les premiers cachets atténuation de la douleur; le lendemain matin, le malade peut desserrer légèrement les doigts. Un fait important à noter est l'augmentation considérable de la diurèse. Le malade dit s'être levé 9 fois dans la nuit.

Le 1^{er} septembre au soir, les mouvements des doigts sont plus étendus, la douleur a complètement disparu. 2 gr. d'A. P. C.

Les jours suivants, le malade prend 1 gr. d'A. P. C., les mouve-

ments redeviennent normaux et au bout de 7 jours le gonflement a complètement disparu.

La conclusion que nous pouvons tirer de ces observations est que l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ a produit une amélioration rapide, suivie de guérison dans tous les cas de goutte aiguë. De l'avis de tous les malades déjà soignés avec la colchique, l'effet est beaucoup plus rapide qu'avec ce dernier médicament, et surtout aucun d'eux n'a accusé avec l'A. P. C. les effets accessoires si désagréables et même si pénibles qu'entraîne l'emploi de la colchique : diarrhées, vomissements, vertige, asthme cardiaque, symptômes d'une véritable intoxication.

Dans les observations de Heller, nous voyons même que l'A. P. C. a réussi là où la colchique, le massage et l'hydrothérapie avaient échoué.

On donne aux malades de 3 à 6 gr. par jour. Les douleurs cèdent souvent dès les premières heures après l'ingestion, et les malades ressentent toujours dans les premières 24 heures un soulagement très marqué.

L'examen objectif montre que les signes de l'inflammation aiguë, la rougeur et le gonflement régressent d'une façon remarquablement rapide. La douleur à la pression est souvent au bout de 24 heures tout à fait insignifiante, la mobilité de l'articulation malade beaucoup plus facile.

Les épanchements articulaires, tels que ceux si fréquemment observés dans l'articulation du genou, quand elle est le siège d'un accès aigu de goutte, présentent d'une façon très prompte des signes de résorption.

Les modifications de l'état général, consécutives à l'accès, sont, par suite, beaucoup plus rapidement atténuées.

La fièvre diminue beaucoup plus vite, les troubles dyspeptiques, les congestions, les névralgies et tous les autres symp-

tômes qui tourmentent les goutteux au moment de l'accès disparaissent plus promptement qu'à l'ordinaire. L'action analgésique est beaucoup plus rapide qu'avec la colchique. Il est nécessaire de prescrire le médicament aussitôt que possible. Dès que le goutteux sent venir son accès, il fera bien d'ingérer 2 à 3 gr. pendant 2 à 3 jours.

Retzlaff conseille même de prescrire l'A. P. C. à titre prophylactique et il donne pendant 15 jours tous les 2 à 3 jours 2 à 3 gr. d'A. P. C. Grâce à cette dose, il atteint le maximum d'élimination d'acide urique avec un minimum de médicament : donc un effet aussi parfait que possible.

Gudzent, vu le résultat obtenu dans un cas, a conseillé, quand il s'agit d'accès tenaces, de donner d'un seul coup une forte dose (6 gr. en 2 heures). Nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer un traitement de cette intensité, qui semble devoir être facilement supporté par le malade, car jamais l'A. P. C. n'a créé d'accidents toxiques d'aucune sorte.

Au point de vue des résultats l'A. P. C. donne des succès dans tous les cas aigus ; les cas rares où aucun succès n'a été obtenu sont ceux où l'A. P. C. ne provoque aucune élimination d'acide urique chez des sujets qui présentent, comme une plus grande force de rétention que d'élimination, sans que nous puissions en connaître la cause.

Quant à la goutte chronique, nonobstant notre observation (obs. X), les résultats sont beaucoup moins satisfaisants. Dans quelques cas comme l'observation de Weintraud (obs. VI) relatée plus haut, l'administration prolongée d'A. P. C. a donné d'excellents résultats ; les tophi se sont résorbés, les fonctions sont revenues à la normale. Mais notre observation X montre également les bons résultats qu'on peut espérer lorsqu'il s'agit de goutte très ancienne avec déformation, synovites, douleurs dans des membres déformés. On ne devra pas, dans la majorité des cas, compter sur un résultat immé-

diat. Ce n'est que par un emploi modéré (0,50 cgr.) et très prolongé (30 et 40 jours) que l'on pourra espérer une modification appréciable des accidents chroniques.

En résumé, la conduite du médecin devant une attaque de goutte aiguë sera de donner de suite 3 à 5 gr. d'A. P. C. à prendre dans les 24 heures, avec boissons alcalines et régime lacté mitigé. Dans une proportion de 88 0/0 des cas, il obtiendra une guérison beaucoup plus rapide qu'avec les autres médications employées jusqu'ici contre la goutte, car il s'attaque directement à l'acide urique, élément causal de l'attaque de goutte.

Dans la goutte chronique il faudra essayer le médicament, quoique les résultats obtenus jusqu'ici soient beaucoup moins satisfaisants, mais, vu l'inefficacité des autres remèdes et l'innocuité absolue de l'A. P. C., ce produit doit être employé de préférence aux autres.

Chez le sujet ayant fréquemment des accès de goutte il faudra aussi employer les divers traitements physiques, hydro-minéral, avec une fois par mois une cure d'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ à la dose de 1 gr. pendant 3 ou 4 jours.

Enfin le gouteux aura le choix pour son alimentation dans les nombreux régimes alimentaires étudiés ces temps derniers à son intention. Les régimes qui paraissent donner les meilleurs résultats sont ceux conseillés par Castaigne et Rathery dans le *Livre du Médecin*.

B

Du traitement du rhumastisme articulaire aigu et chronique par l'acide phényl- quinolique²-carbonique⁴.

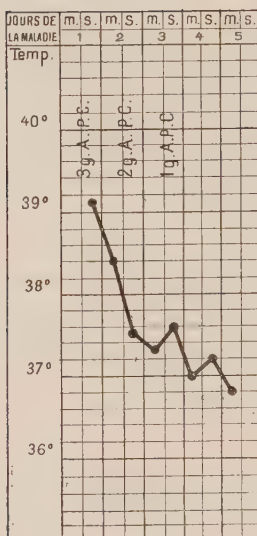
Si la goutte aiguë et chronique ne s'observe que très rare

ment à l'hôpital, ce qui explique que nous n'ayons pu recueillir que deux observations personnelles, il n'en est pas de même du rhumatisme articulaire, que nous avons pu étudier fréquemment pendant notre stage hospitalier comme externe à l'hôpital Saint-Antoine. Nous avons appliqué systématiquement pendant plusieurs mois aux rhumatisants le traitement exclusif à l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ et les résultats excellents que nous avons obtenus nous ont suggéré l'idée de ce travail. Après avoir résumé les observations les plus intéressantes parmi celles que nous avons recueillies, nous étudierons le mécanisme de l'action de l'A. P. C. dans la lutte contre les rhumatismes articulaire, aigu, chronique et même blennorrhagique.

OBSERVATION I. — Rhumatisme articulaire aigu.

(Personnelle.) (Ville).

A. B..., 42 ans, a déjà eu 4 crises de rhumatisme aigu traitées au salicylate de soude. Début, il y a 2 jours, par fièvre, courbature, douleurs au cou-de-pied gauche, puis au genou et à la hanche du même côté, enfin au genou droit et au cou-de-pied droit, poignet gauche et épaules des 2 côtés, légère céphalée, langue saburrale, pas d'albumine, température 39°1. On donne 3 gr. d'A. P. C. Dès le 2^e cachet les douleurs diminuèrent aux pieds et aux hanches, puis le lendemain matin disparition des douleurs des membres inférieurs. Le malade dort bien. Le soir on ne constate qu'une température de 37,5, le malade peut s'asseoir et remuer les jambes, mais les épaules et les poignets sont encore un peu douloureux ; le poignet gauche est encore un peu gonflé. On donne 2 gr. d'A. P. C., les douleurs disparaissent complètement. Les urines sont abondantes, légèrement troubles. La température étant encore à 37,6, on donne 1 gr. d'A. P. C. et le lendemain la température redevient normale, les douleurs ont complètement disparu. Rien au cœur, ni aux poumons. Le malade reprend son travail trois jours après.



OBSERVATION II. — Rhumatisme articulaire subaigu.
(Personnelle.) (Ville).

G. B..., 37 ans. Rhumatisme à marche subaiguë ayant surtout atteint les petites articulations des mains et des pieds, les cous-de-pied, les deux genoux, les poignets et les épaules. Pas de gonflement. Mouvements impossibles parce que douloureux. Le malade avait pris 8 gr. de salicytate pendant quelques jours sans succès. On prescrit 3 gr. A. P. C. Dès le premier jour diminution des douleurs ; on perçoit de légers craquements dans les articulations ; on donne à nouveau 3 gr. A. P. C. ; l'amélioration continue : les genoux et les pieds ne sont plus douloureux, les épaules et les petites articulations de la main le sont encore. On donne 2 gr. A. P. C. : vu 3 jours après, les douleurs avaient complètement disparu ; on donne 1 gr. pendant 3 jours encore. La guérison est complète. 8 jours après, ressentant de légères douleurs dans les doigts, les poignets, le malade reprend de lui-même 1 gr. d'A. P. C. pendant 2 jours : guérison définitive.

OBSERVATION III. — **Rhumatisme articulaire aigu.** (Personnelle.)
(Ville).

L. D..., 40 ans. Rhumatisme articulaire aigu classique avec angine, température 39°6. Douleurs aux articulations des membres inférieurs avec gonflement, rougeur. Les articulations vertébrales du cou sont atteintes également, les urines sont rares, acajou foncé, souffle extra-cardiaque mésosystolique. C'est sa première crise de rhumatisme : on prescrit 2 gr. d'A. P. C., 45 gr. bicarbonate de soude, régime lacté absolu. Le lendemain soir, température 37°2, disparition complète des douleurs, du gonflement, mouvements possibles; angine presque complètement disparue. La malade demande à se lever. On conseille encore 1 gr. A. P. C. pendant 2 jours. Le souffle extra-cardiaque a disparu et tout revient à la normale.

OBSERVATION IV. — **Rhumatisme articulaire aigu.**
(Personnelle.) (Ville).

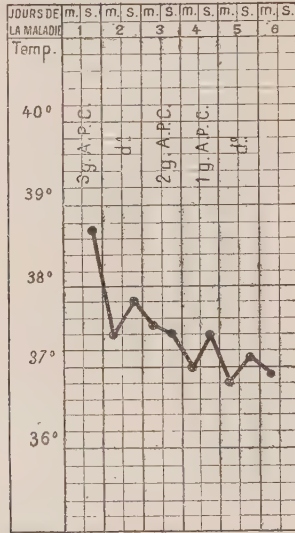
G. D..., 47 ans, menuisier, est pris subitement dans la nuit de douleurs violentes au cou-de-pied. Le lendemain matin les articulations du genou et de la hanche sont rouges, gonflées, douloureuses à la pression.

Entré à l'hôpital, température 39°, on donne 3 gr. A. P. C., le jour même, le lendemain la température tombe à 37° 5. Les douleurs ont disparu; on donne à nouveau 2 gr. A. P. C., puis le surlendemain 4 gr. — Le malade sort guéri le 4^e jour.

OBSERVATION V. — **Rhumatisme articulaire aigu.** (Personnelle.)
(Ville).

X..., mécanicien. Rhumatisme articulaire aigu. Température 38° 7, douleurs aux deux genoux : c'est sa quatrième crise. Il se soignait jusqu'ici au salicylate de soude et à l'aspirine : ses crises duraient 10 à 12 jours; le lendemain douleur aux 2 genoux, au cou-de-pied droit, à la hanche droite, au poignet et au cou-de-pied droits avec œdème et rougeur. Légères douleurs aux articulations temporo-maxillaires, souffle d'insuffisance mitrale. On prescrit 3 gr. d'A. P. C.; disparition des gonflements sauf au poignet. Douleur aux genoux et un peu au poignet. On redonne 3 gr. A. P. C. Dès le soir la température tombe à 37° 2.

La température remonte à 37,5 ; il ne persiste plus que des douleurs aux 2 épaules et un peu au poignet. On donne 2 gr., les douleurs disparaissent presque complètement. On continue à prescrire 1 gr. pendant 2 jours. Aucune modification du côté du cœur. Le malade se lève le huitième jour et reprend son travail le dixième jour.



OBSERVATION VI. — Rhumatisme articulaire aigu et albuminurie. (Personnelle.) (Ville).

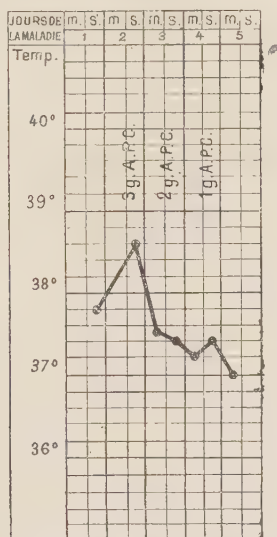
A. H., employé de commerce. Je suis appelé auprès de lui le 8 sept. pour albuminurie. Antécédents : scarlatine et tuberculose ganglionnaire. Il a de l'albumine depuis sa scarlatine et est obligé de se mettre au lait de temps à autre. Céphalée, douleurs dans les jambes, peu d'urines. 0 gr. 80 d'albumine. Température 37,8. Je prescris 1 gr. 50 de théobromine et régimelacté. Rien au cœur.

Le surlendemain, 11 sept., je trouve le malade se plaignant de violentes douleurs aux articulations sacro-iliaques, aux articulations costo-vertébrales, aux épaules, aux poignets, aux articulations temporo-maxillaires, rien aux jambes. Temp. 38,5. Il n'avait jamais eu de rhumatisme jusqu'ici. Je prescris 3 gr. d'A. P. C., malgré l'albumine. Soulagement après 1 gr., des douleurs sacro-

iliaques. Le lendemain, 12 sept., la température tombe à 37°5. Le soir 37°4.

Je redonne 2 gr. A. P. C. le 13. Le 14, toutes les douleurs ont disparu. Je donne encore 1 gr. pendant 2 jours. L'albumine était tombée à 0,25 par 24 heures.

Cette observation est intéressante, car elle montre que l'A. P. C. peut être donné sans aucun inconvénient aux albuminuriques, ce qu'on ne peut pas faire avec le salicylate de soude.



OBSERVATION VII. — Rhumatisme articulaire chronique. (Personnelle.) (Ville).

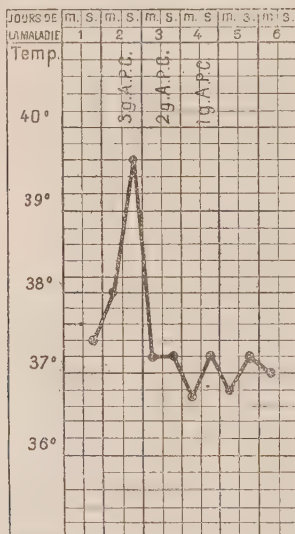
G. M..., Vieux rhumatisant ayant déjà eu 5 crises et ayant souvent des douleurs vagues au niveau des articulations. Se plaint de douleurs dans les 2 genoux, les hanches, les articulations vertébrales, les épaules. Pas de fièvre. Bruits du cœur assourdis. Emphysème. Je donne 3 gr. A. P. C. Le lendemain, les douleurs avaient à peu près disparu, le malade peut s'asseoir, mais les épaules et les genoux sont encore sensibles. Je maintiens 3 gr. A. P. C. Disparition des douleurs. Je donne encore 2 gr. et 1 gr. Je conseille un régime lacto-végétarien pendant quelque temps et 1 gr. A. P. C. à prendre chaque fois que les douleurs se représen-

teront. Le malade a suivi ce conseil et n'a plus eu de crises l'obligeant à garder le lit.

Le malade prend 2 gr., puis 1 gr. d'A. P. C. les 2 jours suivants.

OBSERVATION VIII. — **Rhumatisme aigu articulaire.** — (Personnelle.) Service Dr Mosny, hôpital Saint-Antoine.

J. L., 23 ans. Rhumatisme articulaire aigu généralisé. Troisième crise. Gonflement des genoux et des cous-de-pied. Douleurs aux



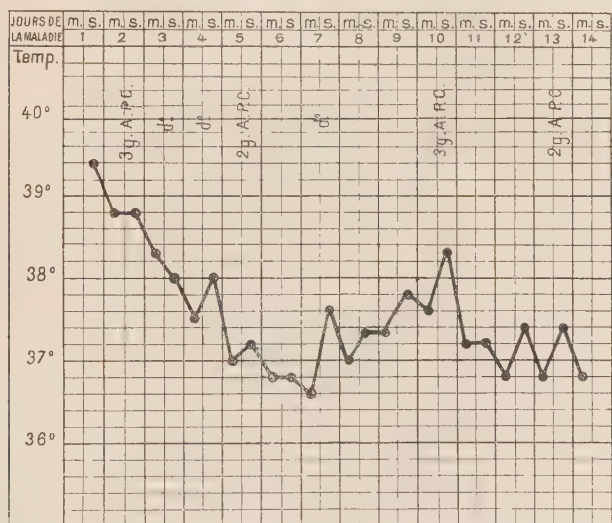
poignets, coudes, épaules et temporo-maxillaires. Température 38°. On donne 3 gr. Le soir température 39,8 ; le lendemain température 37,3. Disparition presque complète des douleurs et du gonflement.

Entré dans le service le 27 mai, il en ressort 4 jours après, complètement guéri.

OBSERVATION IX. — **Rhumatisme articulaire aigu.** (Personnelle.) Service du Dr Mosny, hôpital Saint-Antoine.

L. O..., 27 ans. Employé de tramways. *Antécédents* : Rhumatisme articulaire aigu au régiment, où il fut malade 6 mois ; plus tard,

blennorrhagie. Le 5 mai les pieds enflent et deviennent douloureux. La douleur envahit vite les genoux et les hanches. Le malade a été obligé de cesser son travail. Il prend de lui-même du salicylate de soude. Les douleurs gagnent les articulations des membres supérieurs et il est obligé de s'aliter. Au bout du neuvième jour, les douleurs étant très violentes, il entre le 15 mai à l'hôpital. Il souffre alors de toutes les articulations des membres supérieurs, aussi bien que des petites articulations digitales, ainsi que de celles du poignet, du coude et de l'épaule. Aucun mouvement n'est possible le cou étant également douloureux, dyspnée cardiaque. Frottements péricardiques. On donne d'emblée 3 gr. d'A. P. C.



pendant 3 jours, puis 2 gr. pendant 3 jours également. La température descend de 39,2 à 37,2. Le 18 mai, le malade n'éprouve plus aucune douleur articulaire, sauf une certaine gêne dans les mouvements de la tête sur le cou. La sensation d'étouffement est complètement disparue. Il souffre néanmoins d'une assez forte angine.

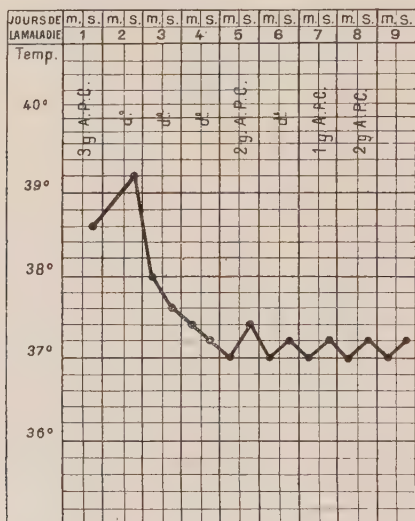
Au cœur, frottements et souffle systolique, un peu de pleurésie sèche. Le malade, qui ne pouvait supporter le salicylate qui lui causait des troubles gastriques, supporte très bien l'A. P. C.

Le 24 mai, la température remonte brusquement à 38,2 et de

légères douleurs articulaires reparaissent. On donne dans la journée 3 gr. d'A. P. C. La température tombe aussitôt à 37°2. On cesse pendant 2 jours, puis la température oscillant entre 37° et 37°5 on donne le 27 mai 2 gr. A. P. C. A partir de ce moment, les douleurs et l'angine disparaissent. Guérison.

OBSERVATION X. — Rhumatisme articulaire aigu. (Personnelle.)
Service du Dr Mosny, hôp. Saint-Antoine.

C. R..., 32 ans, ménagère. Rhumatisme articulaire aigu ayant débuté il y a 3 jours. Antécédents personnels : deux crises de rhumatisme articulaire traitées au salicylate de soude.



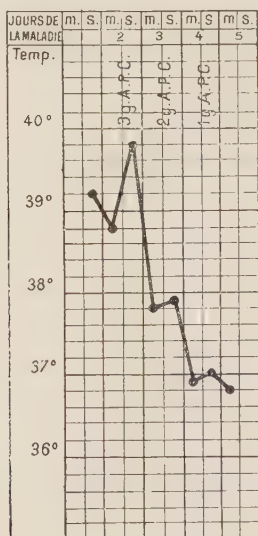
L'attaque débute par de la céphalée, de la rachialgie, puis douleurs dans les pieds et les genoux avec gonflement et rougeur marqués. Le lendemain la douleur s'étend aux poignets, aux coudes et aux articulations lombaires. Température 38°5. On donne 3 gr. d'A. P. C. ; malgré la médication, la température, le lendemain, est montée à 39°2. On donne à nouveau 3 gr. Le lendemain la température tombe à 38°. Les douleurs ont notablement diminué.

Mais le gonflement persiste aux genoux et un peu aux poignets ; douleurs à l'épaule droite ; on maintient 3 gr. d'A. P. C. pendant

2 jours encore. Le cinquième jour, la température est normale et le gonflement a disparu, il y a encore de légères douleurs. On donne 1 gr. d'A. P. C., puis les douleurs ayant augmenté légèrement le lendemain on donne 2 gr., puis 1 gr.50. La malade sort 3 jours après, guérie.

OBSERVATION XI. — **Rhumatisme articulaire aigu.** (Personnelle.) Service D^r MOSNY. hôp. St-Antoine.

G. D..., 30 ans, entre dans le service pour douleurs articulaires très violentes.



Antécédents personnels. A 18 ans, 1^{re} crise de rhumatisme; couché 10 jours; malade pendant 2 mois. On lui trouve un souffle mitral très net. Le 23 mai, début de la douleur à la cuisse droite; il continue cependant à travailler.

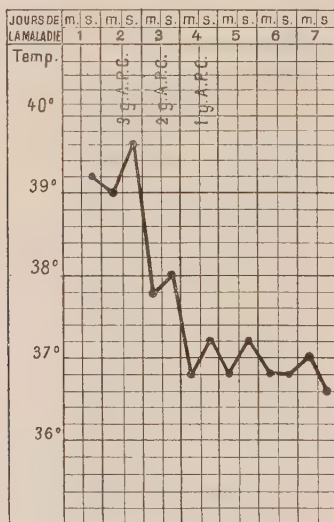
Le 28 mai, douleurs au genou gauche.

Le 29 mai, ne peut plus remuer les membres inférieurs et il entre à l'hôpital avec une température de 39°2; on ne donne pas d'A. P. C., mais le lendemain, la température montant à 39°8, on donne d'emblée 3 gr. A. P. C. Il y a à ce moment douleur au genou droit, aux 2 épaules, peu de douleurs aux autres articulations.

Le 1^{er} juin, plus de douleur à la cuisse ni au genou droits, la température tombe brusquement à 37°8. On donne néanmoins encore 2 gr. A. P. C. ; le lendemain plus de douleurs. *Exeat* 48 heures après.

OBSERVATION XII. — Rhumatisme articulaire aigu. (Personnelle.)
Service Dr Mosny, hôp. Saint-Antoine.

J. D..., 21 ans. Bitumier. Entre pour douleurs articulaires. Première crise de rhumatisme à 9 ans. Les phénomènes aigus ont



été assez courts, mais il eut trois mois de convalescence. Deux autres crises entre 15 et 17 ans. Dernière crise en novembre 1911; il a dû rester un mois en observation pour son cœur.

La maladie actuelle débute le 7 avril par des douleurs aux genoux et aux pieds avec rougeur et gonflement. Il entre à l'hôpital le 10 avril.

Les articulations de l'épaule sont peu douloureuses, mais enflées. A l'auscultation, on trouve un souffle présystolique de la pointe avec dédoublement du 2^e bruit.

La température au moment de l'entrée est de 39°1 et le soir de 39°7. On donne d'emblée 3 gr. d'A. P. C.

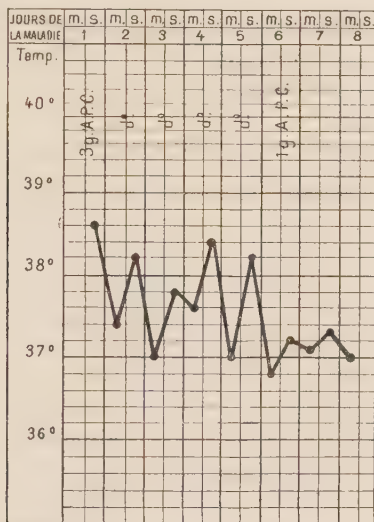
Le 12 avril, les épaules vont bien. Les jambes peuvent remuer.

Aucun gonflement. La température est tombée à 38°, on donne cependant le 13, 2 gr. d'A. P. C. Le 14 avril, le malade marche. Légère douleur à la pression : 1 gr. A. P. C.

Le 16 le malade sort guéri.

OBSERVATION XIII. — Rhumatisme infectieux. (Personnelle.)
Service MOSNY, hôp. Saint-Antoine.

L. A..., 40 ans. Bronchite chronique depuis 16 ans. Blennorrhagie à 20 ans. Le 13 juin torticolis au lever du lit, obligeant le malade



à se tenir courbé. Néanmoins, il se rend à son travail. Les douleurs articulaires le prennent en commençant par l'épaule ; elles gagneront le coude et le poignet, puis le genou et le cou-de-pied. Continuant à travailler, le malade termine sa journée comme d'habitude. En rentrant chez lui, les douleurs ayant considérablement augmenté, il se couche. Le lendemain, plus souffrant, il entre à l'hôpital le 19 juin. A l'entrée il souffre de douleurs assez vives dans les quatre membres. Cependant, certaines articulations paraissent être plus atteintes, surtout celles du poignet droit et du coude gauche.

A l'auscultation du poumon on trouve une inspiration rude à

droite, avec quelques craquements. Cœur normal, foie gros. La température est de 38°7. On donne 3 gr. d'A. P. C. Le lendemain matin les douleurs ne subsistent plus qu'au poignet droit et au cou-de-pied gauche.

Mais la température oscillant entre 38° et 37° pendant 4 jours et les douleurs ne diminuant que très lentement, ce n'est que 6 jours après qu'elles disparaissent et que la température tombe le lendemain du jour où l'on donne à nouveau 1 gr. A. P. C. Dans cette observation, il ne paraît pas s'agir d'un rhumatisme articulaire aigu franc. Les antécédents, l'âge du malade, l'évolution, la lésion du sommet droit paraissent devoir faire plutôt penser à du rhumatisme d'origine tuberculeuse, ce qui nous semble expliquer la lenteur de l'évolution.

OBSERVATION XIV. — Rhumatisme articulaire aigu. (Heller.)

P..., négociant, 22 ans. Rhumatisme articulaire aigu et douleur avec fièvre et douleurs prononcées. Le 3-II, gonflement des articulations de la main et du pied droits, ainsi que du genou gauche. Erythème noueux aux 2 cuisses. Température 39°2. On prescrit d'emblée 5 gr. d'A. P. C. par jour. Le 5-II, les gonflements ont considérablement diminué. Température 37°4.

Le 7-II toutes les articulations sont délivrées de l'inflammation et des douleurs. Température 36°5. L'Erythème noueux des cuisses a presque disparu. Le 14, tous les symptômes ont disparu. La température demeure normale. L'érythème noueux n'existe plus. Remarque : Heller n'hésite pas à donner d'emblée 5 gr. A. P. C. par 24 heures et cela pendant 4 jours, sans qu'aucun accident d'intolérance n'apparaisse.

OBSERVATION XV. — Rhumatisme articulaire aigu. (Heller.)

R..., ouvrier, 38 ans. Rhumatisme articulaire aigu avec douleurs articulaires depuis une semaine, il s'est traité de lui-même chez lui à l'aspirine.

Le 9-II, gonflement inflammatoire considérable des articulations du pied, de la main et du coude droits. Gonflement moindre du genou gauche, douleurs très violentes. Insomnie malgré la morphine. Température 38°6. On prescrit 5 gr. d'aspirine par jour, au bout de quatre jours aucun résultat. Les gonflements n'ont pas diminué. Température 38°4 le matin, le soir 39°5. On prescrit

3 gr. A. P. C. par jour. Dès le lendemain, les articulations ont beaucoup diminué, presque plus de douleurs, température 37°4. On continue l'A. P. C. à la dose de 3 gr. par jour et depuis le 20-I la température est normale, les articulations sont libres. Le 23-I le malade part guéri.

Nous citerons maintenant une observation de rhumatisme articulaire à marche subaiguë. Nous en avons observé ainsi une vingtaine de cas qui peuvent tous être rapprochés de cette observation, la marche de la maladie traitée à l'A. P. C. ayant été dans tous les cas identique.

OBSERVATION XVI. — Rhumatisme subaigu. (Personnelle.)
(Ville).

L. H..., 26 ans, couturière. Se plaint souvent de douleurs dans les genoux, dans les pieds, qui enflent parfois, et dans les poignets; les petites articulations des mains sont également prises. Ces douleurs sont mobiles, fugaces, d'intensité variable, obligeant parfois la malade à interrompre son travail. Jamais de fièvre, rien au cœur. On ordonne 3 gr. d'A. P. C. par 24 heures, quand les douleurs sont peu violentes et 1 gr. lorsqu'elles sont frustes. La malade s'est bien trouvée de ce traitement et prend de l'A. P. C. « proprio motu ».

De l'examen de ces observations nous pouvons tirer quelques conclusions intéressantes.

Dans tous les cas, il y eut diminution rapide des phénomènes fluxionnaires et douloureux, puis cessation.

Dans tous les cas, sauf un, il y eut chute rapide de la température de 39° et plus à 37°5. Nous avons d'ailleurs vu qu'il s'agissait très probablement dans ce cas d'un rhumatisme tuberculeux. Nous avons pu remarquer que l'A. P. C. donnait un résultat dans des cas où un dérivé des salicylates, l'acide acéto-salicylique (aspirine), n'avait rien fait. (Obs. XV de Heller.)

De plus, l'A. P. C. présente sur le salicylate de soude un avantage important. Il n'entraîne à sa suite aucun trouble

gastrique ou rénal, il n'est nullement toxique. Les malades ne supportant pas le salicylate de soude, qui leur donne de la lourdeur de tête et des bourdonnements d'oreilles avec vertige, tolèrent admirablement l'A. P. C. Il présente également cet avantage très intéressant de pouvoir être donné sans aucun inconvénient aux albuminuriques (obs. VI). Dans ce cas, non seulement l'albumine n'a pas augmenté, mais elle a même diminué. Enfin il est rare d'observer avec le salicylate de soude des chutes brusques de température observées avec l'A. P. C.

Les résultats que nous avons enregistrés nous-mêmes ont été également observés par d'autres auteurs. Fraenkel a noté des résultats remarquables dans des cas de rhumatisme réfractaires aux salicylates.

Klemperer dans 100 cas où il a employé l'A.P.C. n'a pas eu de résultat négatif. Tschernikow et Magat l'ont employé dans 3 cas aigus, 3 subaigus et 2 chroniques, suivis de guérison.

De l'emploi de l'A. P. C. dans le traitement du rhumatisme articulaire ces auteurs ont déduit qu'il se présente toujours une augmentation très nette de l'élimination de l'acide urique : 216 0/0 dans certains cas, que le régime alimentaire ne joue aucun rôle; que la diurèse augmente très sensiblement, mais que les urines sont le plus souvent troublées par la présence d'urates insolubles.

Leurs observations concordent donc avec les nôtres et confirment l'action de l'A. P. C. dans le rhumatisme.

Mode d'action de l'acide phénylquinolique ²-carbonique ⁴ dans le rhumatisme articulaire.

Comment agit l'A. P. C. dans le rhumatisme articulaire aigu?

Avant de répondre à cette question, il nous paraît nécessaire

de dire quelques mots de la pathogénie de cette maladie.

A l'heure actuelle on a renoncé complètement à la théorie ancienne de Sydenham, van Swieten et Boërhave, qui soutenaient la thèse de la dyscrasie acide. Pour les uns il s'agissait d'un excès d'acide lactique, pour les autres d'un excès d'acide urique. Mais l'acide urique en excès n'a été trouvé ni dans le sang par Garrod, ni dans les urines par Bartels, ni dans la sueur par Lehman. L'acide lactique a été trouvé dans d'autres maladies que le rhumatisme. On peut admettre que l'hyperacidité constatée dans le rhumatisme représente non pas la cause, mais une des conséquences de la maladie.

Nous n'insisterons pas sur la théorie névropathique, ni sur la théorie embolique, nous retiendrons seulement la théorie infectieuse. En effet le rhumatisme articulaire aigu se présente cliniquement comme une maladie infectieuse : l'état général, la fièvre, les complications viscérales. Enfin ces derniers temps on a décrit divers agents pathogènes, mais la question n'est pas encore élucidée définitivement à l'heure actuelle.

Chez les sujets atteints de rhumatisme ayant pris de l'A. P. C., Tschernikow et Magat ont observé une augmentation de l'excrétion de l'acide urique ; les autres auteurs n'ont pas mentionné dans leurs observations de recherches à ce sujet. Cette question nous paraît devoir nécessiter de nouvelles recherches précises auxquelles nous n'avons pas encore pu nous livrer. Quoi qu'il en soit, nous pensons avec Klemperer que dans le rhumatisme articulaire aigu l'A. P. C. agit de la manière suivante. Par le radical quinolique qu'il renferme, il agit comme antithermique et il est aussi possible que par son acide carbonique aromatique il agisse comme analgésique de la même façon et par le même mécanisme que l'acide salicylique.

Cette manière d'interpréter l'action de ce médicament nous

paraît juste. Elle explique la chute rapide de la température et l'action anesthésique, mais elle n'explique pas la disparition rapide du gonflement articulaire, et dans certains cas la résorption des hydarthroses qu'on observe fréquemment dans le rhumatisme et que nous avons vues retrocéder rapidement dans plusieurs de nos observations. Probablement l'A.P.C. agirait-il de la façon suivante : à l'agent infectieux s'il existe, au microbe pathogène non encore connu mais possible s'ajouterait une autre cause contre laquelle l'A.P.C. est puissamment armé. Une surcharge urique dans l'articulation, mais surcharge urique beaucoup moins importante que dans la goutte et créant seulement un « locus minoris resistentiæ » favorisant l'action de l'agent infectieux encore indéterminé à ce jour.

Pour terminer cette étude de l'action de l'A.P.C. dans le rhumatisme articulaire aigu, nous rappelons que, dans la majorité des cas, on peut donner 3 gr. les premiers jours, 2 gr. le 2^e et 1 gr. les 2 jours suivants. Dans les cas où les symptômes ne régressent pas assez vite on peut, sans aucun inconvénient, donner 3 gr. plusieurs jours de suite. Naturellement on adjoindra 15 grammes de bicarbonate de soude et le malade restera au régime lacté. Heller n'hésite pas à donner 5 gr. par jour pendant plusieurs jours (obs. XIV).

Dans le rhumatisme chronique les résultats sont plus inconstants :

Nous l'avons essayé dans 4 cas et nous n'avons pas eu de résultat absolument satisfaisant, si ce n'est une légère atténuation de la douleur. Il est vrai que dans ces cas toutes les médications essayées : salicylate de soude, aspirine, salipyrine, iodures, n'avaient donné aucune espèce d'amélioration. Heller cite 2 cas, Tschernikow et Magat 2 également, où ils auraient obtenu un résultat parfait. Mais ces cas sont encore isolés dans la thérapeutique du rhumatisme chronique.

C

Du traitement du rhumatisme blennorrhagique par l'acide phénylquinolique ²-carbonique ⁴.

OBSERVATION I. — (Personnelle.) (Ville).

G. L..., mécanicien. Blennorrhagie en évolution depuis 10 jours. Ecoulement peu abondant. Dans ses antécédents rien à signaler. N'a jamais été malade, n'a jamais eu de rhumatismes.

Le 5 août, il ressent des douleurs dans les deux genoux, les cous-de-pied, la hanche droite et les 2 poignets. Ces douleurs persistent, les articulations gonflent légèrement.

Le 7 août à l'examen : gonflement et rougeurs des deux genoux des cous-de-pied, des 2 poignets. Douleur aux hanches, aux épaules et dans les reins. On prescrit 3 gr. A. P. C.

Le 9 août, le gonflement a complètement disparu, les douleurs ont beaucoup diminué, elles ne persistent qu'aux épaules et aux poignets. Température 37°3; on donne 2 gr. A. P. C.

Le 11 août : disparition complète des douleurs.

L'écoulement traité en même temps a presque complètement disparu.

Le 19 août, les douleurs reprennent aux poignets, 1 gr. A. P. C. suffit à les faire disparaître.

OBSERVATION II. — (Personnelle.) (Service du Dr MOSNY).

V. B..., sculpteur sur bois. Ecoulement blennorrhagique depuis le 1^{er} janvier. N'a jamais eu de rhumatisme et soigne sa blennorrhagie au santal et par quelques injections irrégulièrement prises.

Le 20 février, douleurs aux articulations des doigts, elles disparaissent vers le 1^{er} mars. Mais à ce moment douleurs aux pieds et aux genoux, qui persistent. Le 13 mars : impossibilité de marcher.

Le 14 mars, 3 gr. Aspirine, aucune modification. Mêmes douleurs.

26 mars, 8 gr. salicylate. Aucune modification.

3 avril, 3 gr. A. P. C., les douleurs diminuent.

4 avril. Disparition des douleurs.

Le malade, guéri de son rhumatisme sinon de son écoulement, sort le 8 avril.

OBSERVATION III. — (Personnelle.) Service du Dr MOSNY,
hôpital Saint-Antoine.

L. H..., peintre. Blennorrhagie depuis 3 semaines. Entre à l'hôpital le 4 mai. N'a jamais eu de rhumatisme, a déjà eu une blennorrhagie sans rhumatisme. Le malade se plaint de douleurs dans les 2 articulations tibio-tarsiennes ayant débuté il y a 5 jours et l'ayant empêché de se lever la veille de son entrée à l'hôpital.

A l'examen, douleurs au niveau des articulations tibio-tarsiennes. Très léger gonflement, mouvements impossibles, pas de fièvre. On prescrit 3 gr. A. P. C., le lendemain 5 mai les douleurs ont disparu presque complètement; on donne à nouveau 2 gr. A. P. C.

Le 6 mai, les mouvements sont possibles, mais le malade souffre encore quand il marche. Il prend encore 1 gr. A. P. C. et, le 10 mai, le malade sort guéri.

OBSERVATION IV (Arning).

P..., 28 ans. Entre le 12 décembre 1911.

Antécédents :

1900 : Blennorrhagie et épidydymite.

1901 : Chancre mou et bubon à gauche.

1904 : Bleann., bubon à droite, inflammations de l'articulation coxofémorale droite. (Durée 6 mois.)

1910 : Blennorrhagie. Inflammation de la hanche et de l'épaule droite. Durée de l'affection : 6 mois.

1911 : Dernier coït 24 novembre. Ecoulement 3 jours après.

Etat actuel : écoulement purulent très abondant.

Balanite blennorrhagique.

Le 15-12-1911 : Douleurs violentes dans l'articulation de l'épaule droite. La mobilité est diminuée.

Le 19-12-1911 : 3 gr. A. P. C. 20-12-1911. Douleurs de la hanche et de l'épaule ont beaucoup diminué.

26-12-1911 : les articulation atteintes sont presque indolores. La mobilité est intacte. Depuis le 26-12, douleurs dans le pied gauche.

29-12-1911 : toutes les articulations sont libres, on supprime l'A. P. C.

2-1-1912 : le 31-12, apparition de douleurs dans l'articulation maxillaire gauche et dans celle de l'épaule. A gauche, l'articulation de Chopart est douloureuse : 3 gr. A. P. C.

7-1-1912 : Articulations libres. A. P. C. supprimé.

20-1 : A l'exception de quelques douleurs apparues çà et là au cours de la marche dans le pied gauche, toutes les douleurs ont disparu définitivement.

23-1 : *Exeat.*

Arning a publié plusieurs autres observations relatant le succès de l'A. P. C. dans le rhumatisme blennorrhagique, qui peuvent toutes se ramener à celle-ci. Nous devons noter que, de l'aveu de l'auteur, l'A. P. C. n'a jamais eu d'action sur l'écoulement.

Les quelques observations que nous venons de rapporter sont intéressantes à deux points de vue :

1° Au point de vue thérapeutique ;

2° Au point de vue du mode d'action de l'A. P. C. dans le rhumatisme blennorrhagique.

Au point de vue thérapeutique, quel que soit le résultat obtenu, il doit être enregistré avec satisfaction, puisque l'A. P. C. a réussi dans le rhumatisme blennorrhagique, si difficile à traiter et contre lequel on a essayé successivement sans succès le salicylate de soude, le salol, l'aspirine, etc...

Dans nos observations nous voyons que les résultats ont été rapides. La température est redevenue normale avec la même rapidité que dans le rhumatisme articulaire aigu ; les phénomènes douloureux et le gonflement ont disparu avec la même vivacité que dans le rhumatisme banal.

Nous pouvons remarquer que l'A. P. C. n'agit pas dans toutes les formes de rhumatisme blennorrhagique, il agit surtout dans les formes polyarticulaires. Nous l'avons essayé dans un cas de rhumatisme blennorrhagique à forme septi-

cémique avec température à 40°. Toutes les grosses articulations étaient prises, endocardite, etc.; nous n'avons obtenu aucun résultat. De même dans les monoarthrites aiguës, les formes purulentes, les formes chroniques. Ces cas sont complètement réfractaires à l'action de l'A. P. C.

Quel est le mécanisme de l'action de l'A. P. C. dans le rhumatisme blennorrhagique? Les malades atteints de rhumatisme blennorrhagique subissent, nous le savons, une nouvelle crise de leur arthrite à chaque infection blennorrhagique nouvelle. Le phénomène tient soit à une prédisposition spéciale à la généralisation, soit, ce qui paraît le plus vraisemblable, à ce fait que ces sujets présentent dans leurs articulations une prédisposition à l'inflammation dès qu'une influence nocive intervient. On trouve des articulations qui offrent cette sensibilité chez les arthritiques et les gouteux. Chez ces malades, un traumatisme mécanique, une distension ou une contusion sont capables de déterminer l'apparition d'une inflammation basée sur une excrétion brusque d'acide urique.

On pourrait admettre que les gonocoques cheminant dans les tissus puissent agir comme le fait un traumatisme; une partie au moins de l'inflammation serait due alors à une sécrétion uratique des tissus. Ce phénomène paraît d'autant plus acceptable qu'au point de vue chimique il est souvent difficile de distinguer une arthrite blennorrhagique d'une arthrite gouteuse et que, au point de vue thérapeutique, l'A. P. C. agit dans les 2 cas.

On pourrait également dire que l'A. P. C. agit dans le rhumatisme blennorrhagique comme il agit dans le rhumatisme articulaire aigu par ses deux radicaux et par sa double action anesthésique et antithermique.

D

Du traitement de certaines formes de névralgies et de sciaticques par l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'employer souvent l'A. P. C. dans les cas de névralgies et de sciaticques. Cependant nous l'avons essayé avec succès dans un cas de sciaticque double chez une femme de 45 ans, sciaticque à forme névralgique immobilisant la malade au lit. Nous avons donné 3 gr. d'A. P. C. et en même temps nous avons employé le traitement classique au salicylate de méthyle. La guérison s'est produite en 6 jours environ. Mais nous ne pouvons affirmer que la guérison soit due à l'A. P. C.

Cependant Weintraud, Heller affirment avoir obtenu des résultats satisfaisants dans des cas de sciaticque rhumatismale, mais ils ne publient pas d'observation.

Zuelzer dit avoir obtenu des résultats exceptionnellement rapides dans des cas de sciaticque et de névralgie intercostale et dans 2 cas de névralgie cubitale. Le lendemain et le surlendemain de l'ingestion d'A. P. C., les douleurs subjectives très violentes avaient complètement disparu. Mais dans d'autres cas l'auteur avoue n'avoir pas obtenu les résultats attendus.

Cependant, étant donnée l'innocuité absolue de l'A. P. C. et sa parfaite tolérance par les malades, il paraît indiqué que l'on doive tout au moins l'essayer dans les cas de sciaticques et de névralgies rebelles chez des arthritiques.

CONCLUSIONS

De l'étude qui précède nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

A. — L'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ est à l'heure actuelle le médicament qui agit le plus puissamment et le plus rapidement sur l'élimination de l'acide urique.

B. — L'élimination augmentée de l'acide urique est due à une double action du médicament :

1° Une action sur le métabolisme des purines ;

2° Une action excito-sécrétoire sur le rein, qui élimine beaucoup plus d'acide urique que normalement.

C. — L'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ expérimenté chez les animaux d'abord, chez l'homme sain ensuite, chez le malade enfin, a donné des résultats, au point de vue de l'élimination de l'acide urique, qui n'ont pas été atteints jusqu'ici. Il n'a jamais donné lieu à aucun accident toxique, son action sur le cœur, l'estomac et l'intestin étant nulle.

D. — Son action physiologique l'indique absolument dans la thérapeutique de la goutte et du rhumatisme articulaire aigu.

E. — Dans l'attaque de goutte franche aiguë, comme le démontrent les observations citées, l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ doit s'employer d'emblée à la dose minima de 3 gr. par 24 heures. Même si les accidents symptomatiques cessent de suite, le traitement doit être continué en dimi-

nuant progressivement la dose du médicament de 0,50 gr. par 24 heures. L'absorption de boissons alcalines abondantes facilite la diurèse, et, rendant la solubilité des urates d'excrétion plus grande, aide puissamment à l'action du médicament.

F. — L'action curative de l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ est remarquable dans le rhumatisme articulaire aigu; après absorption de 3 gr. du produit d'emblée, les phénomènes douloureux et inflammatoires régressent beaucoup plus vite que par le traitement habituel avec les salicylates et leurs dérivés. Comme dans la goutte le traitement progressivement diminué doit être ordonné.

G. — L'action de l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ dans la goutte chronique et dans le rhumatisme articulaire déformant chronique est moins efficace. Néanmoins, nous avons cité au cours de ce travail plusieurs observations, où ces deux affections furent traitées avec succès par une sorte de cure prolongée par le médicament à la dose de 0,50 cgr. par jour pendant plusieurs semaines.

H. — Dans les formes polyarticulaires du rhumatisme blennorrhagique, quoique sans action sur le gonocoque lui-même, l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ a donné quelques très bons résultats que nous avons cités; il doit être employé comme dans le rhumatisme articulaire aigu. Nous avons essayé d'expliquer son action, dans ce cas, au cours de notre étude.

I. — Dans quelques cas de sciatique rebelle, et de névralgie chez des arthritiques certains, l'emploi de l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ a donné des résultats satisfaisants. Mais nous n'avons pu observer nous-même son action dans ces cas.

J. — L'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ a été employé par quelques auteurs à la dose de 5 gr. par 24 heures et cela

pendant plusieurs jours de suite chez des malades rebelles à tout traitement. Même employé dans cette grande proportion, inutile le plus souvent, il n'a jamais été observé d'accidents consécutifs à son absorption. Les malades n'ont éprouvé aucun des malaises qu'ils ressentent souvent à la suite de la prise de colchique ou de ses dérivés (asthme cardiaque, nausées, diarrhées profuses) ou à la suite du traitement au salicylate de soude (céphalée, étourdissements, bourdonnements d'oreilles et vertige), ou encore consécutivement au traitement à l'acide acétosalicylique (aspirine) (sueurs profuses).

VU :

Le Doyen,
LANDOUZY.

VU ET APPROUVÉ :

Le Président de thèse,
G. POUCHET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de
l'Académie de Paris,

LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- I. — L'action de l'Atophan sur l'élimination de l'acide urique, par le Pr. ARTHUR NICOLAÏER et MAX DOHRN. (*Deutschen Archives für klinische Medizin*, 1908.)
- II. — Action exercée par l'Atophan sur le métabolisme des purines, par le Pr STARKENSTEIN, de l'Université de Prague. (*Arch. für experimentale Pathologie und Pharmacologie*, 1911.)
- III. — Du traitement de la goutte par l'Atophan, par M. WEINTRAUD, de Wiesbaden. (*Therapie des Gegenwart*, mars 1911.)
- IV. — L'Atophan dans le traitement de la goutte et du rhumatisme articulaire, par ERNEST HELLER, de Berlin. (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1911.)
- V. — L'Atophan, son influence sur l'élimination de l'acide urique dans la goutte et le rhumatisme articulaire aigu, par le P. E.-A. TSCHERNIKOW et T. S. MAGAT, de Charkow. (*Journal médical de Charkow*, 1911.)
- VI. — Communication sur l'Atophan au 20^e congrès de médecine interne, avril 1911, à Wiesbaden, par W. WEINTRAUD. (*Berliner klin. Woch.*, 1911.)
- VII. — L'action de l'Atophan sur les sujets sains et chez les malades, par le Docteur FÉLIX DEUTSCH, de Munich. (*Müncher Medizinische Wochenschrift*, 1911.)
- VIII. — Contribution à l'action de l'acide [phénylquinolique²-carbonique⁴ sur le métabolisme des purines sur le chien, par K. FROMHERTZ. (*Biochemische Zeitschrift*, vol. 35, 1911.)
- IX. — Point d'attaque de l'Atophan dans son action sur l'élimination de l'acide urique avec remarques concernant la théorie de l'uricémie goutteuse, par E. FRANCK et B. BAUSCH. (*Berliner klin. Wochens.*, 1911.)
- X. — Sur les caractères et le traitement de la goutte par l'Ato-

- phan, par le Pr FRIEDRICH RICHTER. (*Journal de Médecine d'Allemagne*, n° 51, 1911.)
- XI. — Quelques réactions caractéristiques de l'Atophan, par le Pr M. SCHORCZISKI et J. SOHN. (*Journal hebdomadaire clinique de Vienne*, n° 49, 1911.)
- XII. — Contribution à l'étude clinique de la blennorrhagie et de ses complications, par le Pr ED. ARNING. (*Archives für Dermatologie und Syphilis*, vol. CXIII, 1912.)
- XIII. — Sur l'influence de l'Acide phénylquinolique²-carbonique⁴ (Atophan) sur l'excrétion de l'acide urique dans la goutte et le rhumatisme articulaire, par le Pr E.-A. TSCHERNIKOW et J.-S. MAGAT. (*Journal médical de Charkow*, 1912.)
- XIV. — Communication sur le traitement de la diathèse goutteuse par l'Atophan, par le conseiller d'hygiène HUGO BACH et EDOUARD STRAUSS. (*Journal hebd. Méd. de Munich*, n° 31, 1912.)
- XV. — Des expériences et des effets de l'Atophan sur la goutte chronique, par le Pr PLEHN. (*Deutschen Mediz. Woch.*, 1912.)
- XVI. — Sur la transformation des déchets des purines par l'Atophan, par le Pr W. SKORCZISKI et J. SOHN. (*Journal des expériences pathol. et thérap.*, vol. VIII, p. 254, 1912.)
- XVII. — Sur le traitement du rhumatisme articulaire par l'Atophan dans la maison de Santé Moabit du Pr KLEMPERER, par A. BENDIX. (*Journal de la Thér. actuelle*, 1912.)
- XVII. — Le traitement de la goutte par l'Atophan, par le Dr RETZLAFF. Conférence publiée dans la *Deuts. Mediz. Woch.*, n° 9, 1912.)
- XIX. — Revue des malades de la nutrition, par le Dr LINOSSIER, *loc. cit.* (*Paris médical*, avril 1912.)
- XX. — Contribution à l'étude de l'acide phénylquinolique²-carbonique⁴ (Atophan) et de ses emplois thérapeutiques, par le Dr ROBERT CRUET et MAURICE GUINET. (Communication au congrès de Pathologie comparée. Paris, octobre 1912.)
- XXI. — CASTAIGNE et RATHERY. Livre du Médecin.
- XXII. — ENRIQUEZ, LAFFITTE, BERGÉ et LAMY, Traité de Médecine.
- XXIII. — La diathèse urique, HENRI LABBÉ.